

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO RESVERATROL NO PERFIL OXIDATIVO RENAL E HEPÁTICO DE RATOS COM HIPOTIREOIDISMO

VINICIUS KAISER QUEIROZ¹; JULIANA LOPEZ CEOLIN²; LUANA PEREIRA DE AZEVEDO³; CLAUDIANE DA SILVA MACHADO⁴; JOSIANE TONEL DA COSTA ASSUMPÇÃO STOLTZENBURG⁵; JUCIMARA BALDISSARELLI⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – vinicuskaiser2015@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – juli_ceolin@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – luanaazevedonutri@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – claudianesilvamachado@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – josi.tonelcosta@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – jucimara.baldissarelli@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é a alteração endócrina mais comum. É resultante da produção insuficiente de hormônios tireoidianos. Pode ser congênito ou adquirido, dependendo do momento em que ocorre, acomete mais mulheres do que homens e a sua incidência aumenta com a idade, especialmente após os 50 anos. O quadro clínico é caracterizado por sintomas e sinais como intolerância ao frio, ganho de peso, obstipação, pele seca, bradicardia, rouquidão, melancolia e raciocínio lento. (MARTINS, 2016)

O estresse oxidativo está intimamente ligado aos distúrbios tireoidianos e estudos evidenciaram aumento nos biomarcadores de estresse oxidativo em ratos com hipotireoidismo (SANTI et al., 2014; BALDISSARELLI et al., 2016). As espécies reativas, quando em desequilíbrio e em quantidade exageradas causam quadro de estresse oxidativo, gerando danos a proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos. Caso não ocorra reparo, pode lesar células, tecidos e órgãos. (HALLIWELL, 2006)

De acordo com Sedla et al, o resveratrol (3,4',5-tri-hidroxi-estilbeno) é um composto polifenólico descoberto em 1939, presente em muitas plantas, como maçãs, mirtilos, amoras, amendoins, pistache, ameixas, framboesas e soja. Foi demonstrado, tanto em estudos experimentais como clínicos, que o resveratrol possui muitos efeitos benéficos. Pode prevenir doenças cardiovasculares, distúrbios neurológicos, diabetes, obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica, disfunção pulmonar na asma, envelhecimento e câncer. Além disso, o resveratrol é comprovadamente um potente antioxidante. (SEDLAK et al, 2018)

Portanto, o principal objetivo deste trabalho foi avaliar a ação do resveratrol no estresse oxidativo renal e hepático, em modelo animal com hipotireoidismo induzido por metimazol.

2. METODOLOGIA

O projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética (CEP), registrado sob o nº CEUA 12594-2020. Foram utilizados 30 ratos machos, com 60 dias de vida, divididos em 3 grupos: Grupo controle (C); Grupo hipotireoidismo (H) e Grupo hipotireoidismo tratado com resveratrol (H+R). O hipotireoidismo foi induzido pela administração de metimazol, 0,2mg/mL, ad libitum, em água. Após

30 dias de experimento, os ratos foram eutanasiados e foram coletados os materiais para as análises.

Utilizou-se amostras de rim e de fígado que foram homogeneizadas em solução de Tris-HCl. Os ensaios utilizados para avaliação do dano e das defesas antioxidantes foram Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e tióis não protéicos (NPSH).

A análise do TBARS foi realizada através da incubação das amostras com água destilada, solução tampão, TBA (ácido tiobarbitúrico) e SDS (Sodium Dodecyl Sulfate). A absorbância foi medida a 532nm e os resultados expressos como nmol de MDA/mg proteína (OHKAWA, 1979). Os níveis de NPSH foram avaliados através de ensaio colorimétrico realizado em tampão fosfato 1 M, pH 7,4, de acordo com Ellman (1959). As amostras foram previamente centrifugadas com TCA 10% e o sobrenadante utilizado para a reação. Os resultados foram expressos em mmol de SH/mL de proteína..

As análises estatísticas foram realizadas através do GraphPad Prism 8.0.1, utilizando-se a análise de variância (ANOVA), seguido do teste para comparações múltiplas de Tukey. Foi considerado significativo valores $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise do TBARS propicia uma visão sobre a concentração de MDA (malondialdeído), que se relaciona ao grau de peroxidação lipídica nas células, um importante mecanismo de estresse oxidativo. Nesse sentido, nos tecidos analisados observamos que a indução de hipotireoidismo propiciou um ambiente mais oxidativo, aumentando os níveis de TBARS nas amostras. Em fígado, embora se observe uma tendência ao aumento, não houve aumento significativo no grupo hipotireoidismo, assim como não se observaram alterações significativas com o uso do resveratrol no grupo tratado. Já em rim, notou-se uma redução importante e significativa, demonstrando o efeito benéfico do resveratrol na redução do estresse oxidativo em modelo induzido ao hipotireoidismo (Figura 1).

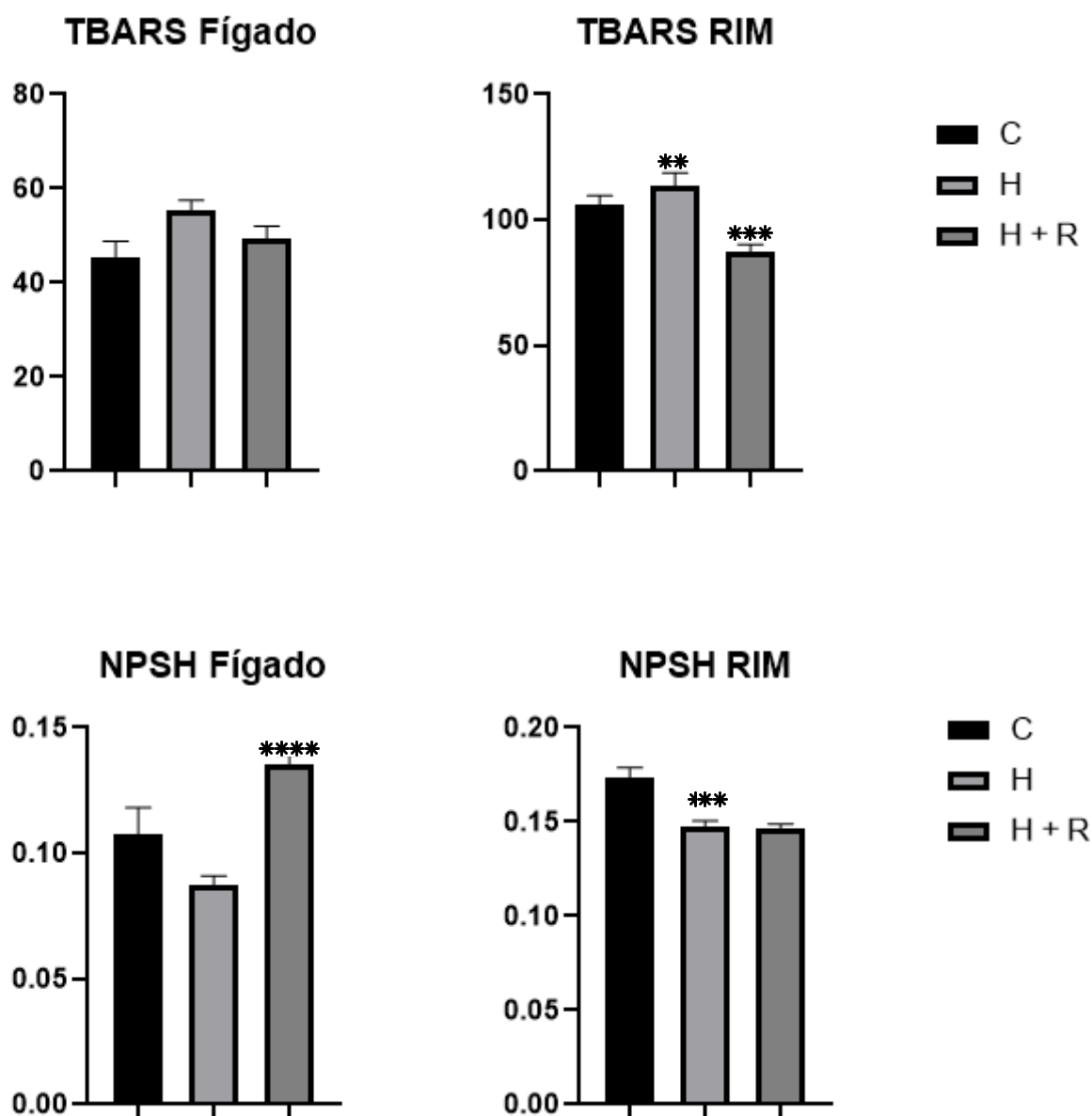
Quanto a análise dos tióis não proteicos, de maneira geral se classificam como importantes antioxidantes, possuindo como principal representante a glutathione, a qual apresenta um papel importante no reparo do DNA e desintoxicação (TOWNSEND E TEW, 2003). É possível observarmos que no grupo hipotireoidismo, em ambos os tecidos, rim e fígado houve um aumento na concentração de NPSH, sendo esse aumento significativo apenas em rim. Quanto aos efeitos do tratamento, em rim não houve aumento dos níveis de NPSH com o resveratrol. Todavia, em fígado obteve-se um valor aumentado e significativo de NPSH com o uso do resveratrol no hipotireoidismo, prevenindo o efeito oxidativo (Figura 2).

A literatura corrobora com o resultado encontrado demonstrando a proteção do resveratrol sobre o estresse oxidativo. No entanto, a maioria dos estudos com esse composto gira em torno do Diabetes Mellitus tipo 2, sendo carente a quantidade de análises em relação ao hipotireoidismo (LUO, 2023).

Chen et al, estudaram modelos de síndrome metabólica (SM) induzida por disfunção tireoidiana, identificando uma maior concentração de MDA naqueles com alterações dos hormônios tireoidianos, cujo padrão foi melhorado após uso do resveratrol, de modo semelhante a outros antioxidantes como ácido lipóico e quercetina (CHEN, 2017). Isto demonstra, bem como o presente estudo, novas abordagens potenciais terapêuticas para o desenvolvimento farmacêutico de substâncias com relevância nas doenças endócrino-metabólicas. O estudo, no

entanto, se limita por tratar de modelos in vivo, podendo não corresponder à realidade e complexidade do organismo humano.

Figura 1 e 2: Análises de TBARS e NPSH em fígado e rim de ratos. **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$; ****: $p < 0,0001$.



4. CONCLUSÕES

Diante dos resultados apresentados, é possível observar o papel do resveratrol no estresse oxidativo em modelos de hipotireoidismo in vivo. Demonstra-se, assim, seu benefício em reduzir a atividade oxidativa, bem como colaborar com um ambiente tecidual rico em antioxidantes, demonstrados pelo aumento da concentração de NPSH e redução da peroxidação lipídica. Contudo,

ainda são necessários mais estudos que demonstrem como utilizar e aplicar o resveratrol no tratamento adjuvante do hipotireoidismo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALDISSARELLI, J.; SANTI, A.; SCHMATZ, R. et al. Quercetin changes purinergic enzyme activities and oxidative profile in platelets of rats with hypothyroidism. *Biomed Pharmacot.* v. 84, p.1849-1857, 2016.

CHEN Y, et al. Research on the protective effects of antioxidants on metabolic syndrome induced by thyroid dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Vol. 10; pg 2489-2498; 2017

ELLMAN GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* doi:10.1016/0003-9861(59)90090-6. vol 82, p70-77. 1959

HALLIWELL, B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*, v. 141, n. 2, p. 312-22, 2006.

LUO Yuting, et al. Phytochemicals for the treatment of metabolic diseases: Evidence from clinical studies. *Biomed Pharmacother.* Vol. 165; pg 114-274. 2023

MARTINS, Milton de A. et al; Clínica Médica, Volume 5: Doenças Endócrinas e Metabólicas, Doenças Osteometabólicas; Doenças Reumatológicas. Editora Manole, 2016. E-book. ISBN 9788520447758. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520447758/>. Acesso em: 25 ago. 2023.

OHKAWA, H. OHISHI, N. YAGI, K. Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Analytical Biochemistry*, vol. 95, p. 351 – 358, 1979.

ROE, Joseph, et al. The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative of dehydroascorbic acid. *J Bioi Chern* 1943; 147: 399--407

SEDLAK, L. et al. "Effect of Resveratrol, a Dietary-Derived Polyphenol, on the Oxidative Stress and Polyol Pathway in the Lens of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes"

TOWNSEND, D.M.; TEW, K.D. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene*, v. 22, n. 47, p. 7369-75, 2003.