

Potencial terapêutico do extrato de *Bauhinia forficata* Link em alterações colinérgicas em ratos com hiperglicemia

FERMINA FRANCESCA ALVES VARGAS¹; THIAGO ALVES VARGAS²; BRUNA FERRARY DENIZ²; LARA VALENTE FARIAS²; JUCIMARA BALDISSARELLI³

¹Universidade Federal de Pelotas – ffrancescaavargas@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – thiagoovargas@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – deniz.bf@outlook.com

²Universidade Federal de Pelotas – laravalente2@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – jucimarabaldissarelli@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Hiperglicemia (HG) é o aumento da glicose no sangue, sendo o primeiro estágio antes da estabilização da diabetes mellitus (DM) (SBD, 2023). A HG pode causar aumento na atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE), impactando o sistema colinérgico, envolvido em processos como atenção, memória, aprendizado e plasticidade (CONNER et al., 2005), bem como no controle da homeostase corporal (GONÇALVES et al., 2013).

Alguns medicamentos para o tratamento da DM causam efeitos adversos, dificultando sua adesão (TRUS, 2018). Assim, a planta *Bauhinia forficata* Link (BF) é de extrema importância, tendo em vista seus já comprovados efeitos antidiabéticos e antioxidantes (TRUS, 2018) e seu uso popular difundido. Apesar disso, são poucos os estudos encontrados na literatura que elucidem seu funcionamento sobre o organismo.

Assim, o presente estudo teve como objetivo verificar o efeito do extrato de BF sobre a via colinérgica em ratos Wistar com hiperglicemia induzida por dieta hiperlipídica e estreptozotocina (STZ).

2. METODOLOGIA

2.1. Extrato

O extrato foi adquirido em uma farmácia de manipulação, sendo as folhas coletadas na cidade de Campo do Tenente - PR (latitude: -25.98 e longitude: -49.6844) (lote: NPT.1221/1523).

2.2. Preparo da ração

A ração foi preparada manualmente (3x/semana), com a seguinte composição: vitaminas (10g/kg), minerais (40g/kg), celulose (50g/kg), albumina (200g/kg), amido (210g/kg), amido PA (130g/kg), frutose (63g/kg), sacarose (147g/kg), óleo (50g/kg), banha (100g/kg), água (200g/kg), Terc-Butil-Hidroquinona (TBHQ) (0,014g/kg), cistina (3g/kg) e colina (2,5g/kg). Foi utilizada ração controle proveniente do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas.

2.3. Animais

Ratos Wistar machos, com 60 dias, provenientes do Biotério Central da UFPel, divididos em 6 grupos: controle (CT); BF 300 mg/kg; DM; DM + Metformina 250 mg/kg; DM + BF 300 mg/kg; DM + Metformina 250 mg/kg + BF 300 mg/kg; n = 8-10/grupo (CEUA nº 038596/2021-10).

2.4. Indução experimental de hiperglicemia e tratamento com *Bauhinia forficata* Link

A HG foi induzida com STZ, dissolvida em solução de citrato de sódio 0,01M, via intraperitoneal, três semanas após o início da administração da dieta. Após 72 horas, a glicose em jejum foi determinada (DM para >250 mg/dL (MUSHTAQ, 2014b)). O tratamento com BF (gavagem, 1mL/mg) ocorreu diariamente, por 4 semanas.

2.5 Coleta de amostras

Ao final do tratamento, os animais foram eutanasiados e o sangue total e o cérebro foram coletados para análise do perfil colinérgico.

2.6. Análises do sistema colinérgico

A AChE em estruturas cerebrais e a BChE no soro foram determinadas conforme Ellman et al (1961) e em sangue total conforme Ellman et al (1961) e modificado por Worek et al (1999). A determinação de proteína foi por Bradford (1976).

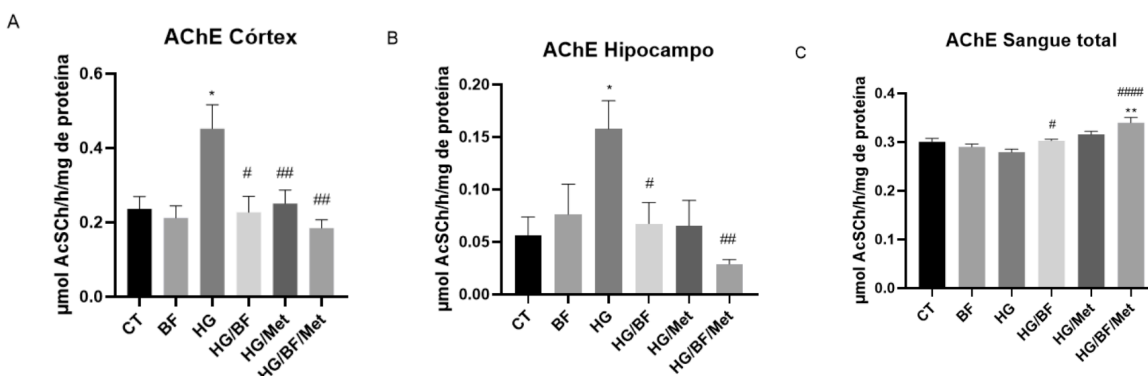
2.7. Análise estatística

Os resultados foram avaliados por ANOVA unidirecional seguida por post hoc de Tukey. Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ocorreu aumento no grupo HG quando comparado ao CT ($p < 0,05$) na AChE no córtex, com reversão nos grupos HG BF e/ou Met ($p < 0,05$) (Figura 1A). Ainda, no hipocampo (Figura 1B), também foi demonstrado aumento da AChE pela HG ($p < 0,05$) e reversão nos grupos HG/BF e HG/BF/Met ($p < 0,05$). Já no sangue total (Figura 1C), houve aumento no grupo HG/BF/Met ($p < 0,01$) e também nos grupos HG/BF e HG/BF/Met em comparação com o HG ($p < 0,05$).

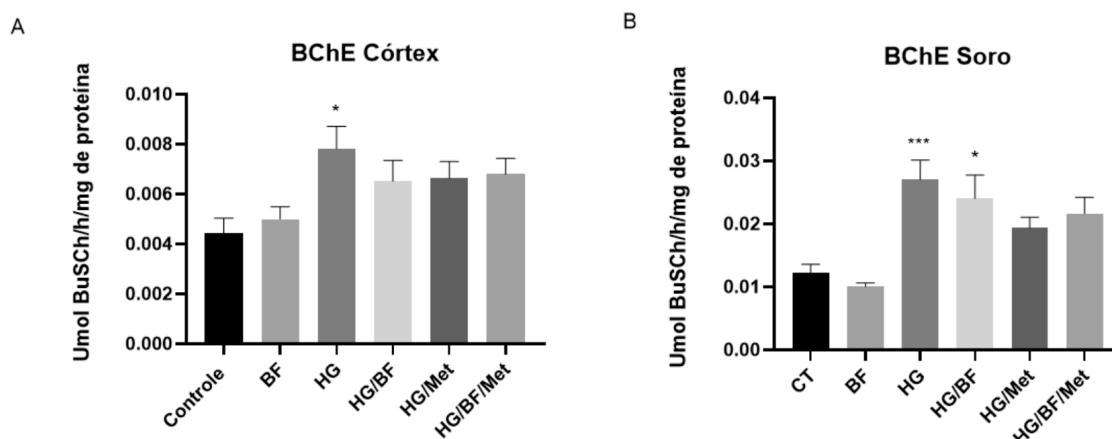
Figura 1. Atividade da AChE no córtex (A), hipocampo (B) e sangue total (C).



Os valores expressam média \pm erro padrão. *, ** representam diferença significativa para o grupo CT ($p < 0,05$ e $p < 0,01$). #, ## ou #### representam diferença significativa para o grupo HG ($p < 0,05$, $p < 0,01$ ou $p < 0,0001$, $n = 5-8$).

Na atividade da BChE houve aumento no grupo HG no córtex cerebral ($p < 0,05$) (Figura 2A) e no soro ($p < 0,001$) (Figura 2B). Os tratamentos mantiveram a atividade enzimática semelhante ao grupo CT nos grupos HG/Met e HG/BF/Met e em córtex no grupo HG/BF.

Figura 2. Atividade de BChE no córtex (A) e no soro (B).



Os valores expressam média \pm erro padrão. * e *** representam diferença significativa em relação ao grupo CT ($p < 0,05$ ou $p < 0,001$, $n = 6-9$).

Na patogênese da DM, ambas as enzimas AChE e BChE estão elevadas (RANDEL et al., 2005), corroborando com os nossos resultados. Ambos os tratamentos, foram capazes de diminuir a atividade da AChE no cérebro, resultado semelhante ao encontrado por Patil et al, 2013, potencialmente reduzindo danos cognitivos como o causado pela encefalopatia diabética, em pacientes com DM (PATIL et al., 2013).

O aumento da atividade da BChE está relacionado a processos fisiopatológicos que causam a DM2 (RANDELL et al., 2005). Os tratamentos não foram capazes de reverter totalmente esse aumento, mas mantiveram níveis semelhantes ao grupo controle, possivelmente por uma seletividade e especificidade do extrato com a AChE e não com a BChE, como observado em medicamentos para o Alzheimer (MARTINS et al., 2019).

4. CONCLUSÕES

Portanto, com este estudo foi possível perceber que a planta BF reverte o aumento na atividade das enzimas colinérgicas causado pela HG, o que a torna um alvo importante de estudos futuros como um possível adjuvante no tratamento para a melhora das comorbidades da HG, além de um extrato potencial para uso em outras patologias como o Alzheimer.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRADFORD, M. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of proteins utilizing the principle of protein dye binding. *Analytical Biochemistry*, v.72: 248-254, 1976.

CONNER, J. M.; CHIBA, A. A. e TUSZYNSKI, M. H. (2005). "The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury." *Neuron* 46(2): 173-179.

ELLMAN, GL; COURTNEY, D.K.; ANDRE, V.; FEATHERSTONE, R.M. A new and

rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, v.7, p. 88-95, 1961.

GONÇALVES, D. F. Papel do sistema colinérgico na lesão cerebral e recuperação funcional pós isquemia. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

MARTINS, D.S.; SILVA, C.P.; OLIVEIRA, G.B.B.: MECANISMO DE AÇÃO DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER. Anais do 1º Simpósio de TCC, das faculdades FINOM e Tecsoma. 2019; 192-204.

MUSHTAQ, N.; SCHMATZ, R.; PEREIRA, L. B.; AHMAD, M.; STEFANELLO, N.; VIEIRA, J.M.; ABDALLA, F.; RODRIGUES, M.V. ; BALDISSARELLI, J.; PELINSON, L.P.; DALENOGARE, D.P.; REICHERT, K.P.; DUTRA, E.M.; MULINACCI, N.; INNOCENTI, M.; BELLUMORI, M.; MORSCH, V.M.; SCHETINGER, M.R. Rosmarinic acid prevents lipid peroxidation and increase in acetylcholinesterase activity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochemistry and Function*, v. 32, p. 287-293, 2014b.

PASSOS, H. G. dos., CORREA, H. G. P., WAYSZCEYK, S., Lima, D. D. de., ALBERTON, M. D., BARAUNA, S. C., ALBUQUERQUE, C. A. de C., DAL MAGRO, D. D. Effect of the ethyl acetate fraction extracted from the leaves of *Eugenia Involucrata* (myrtaceae) on the activity acetyl cholinesterase in diabetic rats. *Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde*, Ponta Grossa, v.27, n.1, p. 06-18, jan./jun., 2021. DOI: 10.5212/Publ.Biologicas.v.27.i1.0001.

PATIL, M. Y., VADIVELAN, S. P. DHANABAL, M. N., SATISHKUMAR, K. ELANGO, S. A. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-cholinergic action of *Adhatoda vasica* Nees contributes to amelioration of diabetic encephalopathy in rats: Behavioral and biochemical evidences. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* | Ausgabe 1/2014.

RANDELL, E.W., MATHEWS, M.S., ZHANG, H., SERAJ, J.S., SUN, G..Relationship between serum butyrylcholinesterase and the metabolic syndrome. *Clin Biochem*. 2005; 38(9):799–805.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Ed.Diagraphic;2019/2020.Available:<https://pt.scribd.com/document/454638215/DI-RETRIZES-COMPLETA-2019-2020-pdf>. 2023.

TRUS, Aline D'oria. *Bauhinia forficata* Link (Leguminosae) no tratamento de diabetes. Faculdades de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2018.

WOREK, F. et al. Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. *Clinica Chimica Acta*, 288:73-90, 1999.