**Quimioterápico 5-FU promove estresse oxidativo e inflamação no fígado de ratos *Wistar* saudáveis**

Mariana Conceição da Silva¹\*; Karile Cristina da Costa2; Pedro Luiz Zonta de Freitas2; Lilian Catarim Fabiano3; Stephanie Carvalho Borges4; Nilza Cristina Buttow5

1Universidade Estadual de Maringá, Pós-graduação em ciências Biológicas (PBC), Mestrado – Maringá – PR

2Universidade Estadual de Maringá, Pós-graduação em ciências farmacêuticas (PBF), Mestrado - Maringá – PR

3Universidade Estadual de Maringá, Pós-graduação em ciências farmacêuticas (PBF), Doutorado - Maringá – PR

4Universidade Estadual de Maringá, Pós-graduação em ciências Biológicas (PBC), Doutorado – Maringá – PR

5Universidade Estadual de Maringá, Professora orientadora – Maringá – PR

\*Autor correspondente: [marianacsilva197@gmail.com](mailto:marianacsilva197@gmail.com)

**Introdução:** O 5-fluoruoracil (5-FU) é um quimioterápico bastante utilizado na prática clínica. Ele é um medicamento citotóxico imunossupressor análogo de pirimidina que age a partir da inibição da Timidilato Sintase, uma enzima chave para catalisar a síntese nucleotídica. Na prática clínica, é comum que pacientes tratados com o 5-FU apresentem efeitos colaterais devido à dosagem não equivalente ao metabolismo especifico do indivíduo. Sabe-se que a maior parte do 5-FU é metabolizada no fígado, em 5-di-hidrofluorouracil (DHFU), e mesmo este órgão não contendo células tumorais, ele acaba sendo afetado com o tratamento. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos do 5-FU sobre o fígado. **Objetivos:** Analisar os efeitos do 5-FU sobre os parâmetros oxidativos, inflamatórios e funcionais no fígado de ratos *Wistar* saudáveis. **Métodos:** O protocolo animal seguiu as normas contidas no Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) Ethical Code for Animal Experimentation e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA e foi aprovado pelo Comitê de Conduta Ética no Uso de Animais em Experimentação da Universidade Estadual de Maringá (CEUA, nº 4422140918). Foram utilizados 12 animais que foram divididos em grupo tratado e controle. O grupo tratado com 5-FU recebeu o seguinte esquema de tratamento: 15 mg/kg por 4 dias consecutivos, seguido de 6 mg/kg por 4 dias alternados e no 14° dia a dose de 15mg/kg sendo eutanasiado no 15° dia. E o grupo controle recebeu apenas veículo (solução salina 0,9%). O fígado foi coletado e congelado em freezer -80°C para as análises de estresse oxidativo e inflamação. Os parâmetros oxidativos analisados foram: atividade enzimática da Catalase (CAT), Superóxido Dismutase (SOD) e Glutationa-S-transferase (GST), níveis de grupos sulfidrílicos não protéicos (GSH) e de Lipoperoxidação (LOOH). Os parâmetros inflamatórios foram determinados pela atividade enzimática das enzimas mieloperoxidase (MPO) e N-acetil-glicosaminidase (NAG), além da análise dos níveis de Oxido Nítrico (ON) e interleucinas (IL-1, IL-6). O sangue foi coletado por punção cardíaca para as análises da função hepática para as técnicas Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT). As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa GraphPad Prisma 7.0. Para dados paramétricos utilizou-se teste *t* de *Student* e para não-paramétricos Mann Whitney, os valores de p<0,05 foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** De acordo com as análises dos parâmetros oxidativos, no grupo tratado a atividade das enzimas SOD, CAT e GST, e os níveis de GSH reduziram significativamente quando comparados ao grupo controle. Os LOOH tiveram aumento significativo. As análises dos parâmetros inflamatórios mostraram que a atividade das enzimas MPO e NAG, e os níveis de ON e IL-1 aumentaram significativamente nos animais tratados quando comparados com os controles. No entanto, houve redução significativa IL-6 no grupo tratado. Sobre o teste de função hepática, a concentração de AST aumentou expressivamente no grupo 5-FU, no entanto, o AUT não teve alteração significativa comparada ao grupo controle. **Conclusão:** O tratamento com o 5-FU promove estresse oxidativo, inflamação e alterações funcionais no fígado de ratos saudáveis.

**Palavras-chave:** Enzimas; Citocinas; Neoplasias.

**REFERÊNCIAS**

EUROFARMA. **Flusan (fluorouracila) - bula para o profissional da saúde**, 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23438952016&pIdAnexo=3925101> Acesso em:01, setembro, 2020.

MORAWSKA, K. et al. 5-FU therapeutic drug monitoring as a valuable option to reduce toxicity in patients with gastrointestinal cancer. **Oncotarget,** v. 9, n. 14, p. 11559–11571, 2018.

SAIF, M. W. et al. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: A rational approach to improving therapeutic outcomes. **Journal of the National Cancer Institute,** v. 101, n. 22, p. 1543–1552, 2009.