

COMPARAÇÃO DOS HEMOGRAMAS DE RATOS E CAMUNDONGOS TRATADOS COM CARBOPLATINA

LAURA MICHELON¹; GUSTAVO FORLANI SOARES²; ANELIZE DE OLIVEIRA CAMPELLO FELIX³; SAMUEL RODRIGUES FELIX⁴; MÁRCIA DE OLIVEIRA NOBRE⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – lauramichelon@msn.com

²Universidade Federal de Pelotas – gustavo.forlani@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – anecampello@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – samuelrf@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – marcia.nobre@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

O câncer está entre as maiores causas de morbidade e mortalidade dos animais de companhia (RODASKI & PIEKARZ, 2008), com pelo menos 4 milhões de cães desenvolvendo a doença por ano (WITHROW *et al.*, 2013). Dentre as possibilidades para o tratamento dessa morbidade estão os fármacos antineoplásicos, que podem ser utilizados com diversas finalidades: primária, adjuvante, paliativa, de manutenção, de indução, entre outras (GUSTAFSON & PAGE, 2013).

A carboplatina é um platinado de segunda geração (HUSAIN *et al.*, 2002) com efeito citostático, empregado no tratamento antineoplásico de carcinomas, melanomas e, principalmente, osteossarcomas em cães (RODASKI *et al.*, 2008). Trata-se de um fármaco análogo da platina, com maior atividade antitumoral que a cisplatina e menor toxicidade (ABREU, 2005), apresentando efeitos colaterais menos graves, sendo o principal deles a mielotoxicidade (HUSAIN *et al.*, 2002), representada por neutropenia, trombocitopenia e anemia (RODASKI *et al.*, 2008).

Para realizar pesquisas sobre os efeitos de fármacos, é importante a utilização de modelos experimentais, pois permite um melhor conhecimento da fisiologia, da etiopatogenia das doenças e da ação de medicamentos. Um modelo animal deve ter características suficientes para ser semelhante à espécie imitada, apresentando mecanismos patológicos suficientemente similares àqueles que se estuda; além de ter a suficiente capacidade de ser manipulado sem as limitações do objeto imitado (FAGUNDES & TAHA, 2004; FERREIRA *et al.*, 2005).

Este trabalho é resultado de um estudo piloto que teve como objetivo comparar os hemogramas de ratos e camundongos tratados com carboplatina, com o intuito de determinar um modelo biológico ideal para demais estudos sobre os efeitos deste quimioterápico antineoplásico em cães.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados 6 ratos (*Rattus norvegicus*) Wistar e 6 camundongos (*Mus musculus*) Swiss, fêmeas, com 60 dias, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Todo o protocolo foi previamente analisado e autorizado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal/UFPEL (CEEa 10447/2014). Os animais foram separados em 4 grupos, com 3 animais cada: ratos carboplatina (RCA), tratados com carboplatina; ratos controle (RCO), tratados com solução fisiológica; camundongos carboplatina (CCA), tratados com carboplatina; e camundongos controle (CCO), tratados com solução fisiológica.

No dia 0, foi realizada coleta de sangue de todos os animais através da punção do plexo retro-orbital, com o animal contido e o uso de colírio anestésico. As amostras foram acondicionadas em frascos com anticoagulante (EDTA) para realização de hemograma. Após a colheita sanguínea, foi administrada, pela via intraperitoneal, carboplatina na dose de 300mg/m² nos animais dos grupos RCA e CCA, e 1ml e 0,3ml de solução fisiológica nos animais dos grupos RCO e CCO, respectivamente. Os animais foram acomodados em caixas plásticas, com cama de maravalha, recebendo ração e água à vontade. Também foram coletadas amostras sanguíneas de todos os animais 3 e 14 dias após a administração dos tratamentos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliando-se o eritrograma dos animais dos grupos RCA, nota-se que houve uma diminuição importante do hematócrito e dos eritrócitos totais desses ratos em relação aos controles, no 14º dia após a administração dos tratamentos (Tabela 1), caracterizando anemia nesses animais. Porém, nos camundongos tratados com carboplatina essa diminuição foi muito discreta, quando comparada aos animais CCO, conforme demonstrado na Tabela 1. A anemia é uma consequência da administração da carboplatina que ocorre em cães, devido seu efeito de mielotoxicidade (HUSAIN *et al.*, 2002; RODASKI *et al.*, 2008; GUSTAFSON & PAGE, 2013). Assim, espera-se que os modelos biológicos tratados com esse fármaco também desenvolvam anemia, porém, somente os ratos apresentaram essa alteração.

Tabela 1. Eritrograma dos ratos e camundongos dos grupos tratados com carboplatina e controle, no dia da administração dos tratamentos, 3 e 14 dias após.

Parâmetro	Dias após o tratamento	Grupos			
		RCA	RCO	CCA	CCO
Hematócrito (%)	Dia 0	54,3	48,5	44,3	49,6
	Dia 3	42,5	43,5	38,3	39,3
	Dia 14	17,6	44,3	41,6	44,6
Eritrócitos Totais (x10⁶/μL)	Dia 0	5,71	6,2	7,07	6,72
	Dia 3	6,34	6,33	5,32	5,63
	Dia 14	1,18	7,17	5,78	7,45

Em relação ao leucograma, pode-se notar que, apesar das proporções entre linfócitos, neutrófilos segmentados e monócitos terem permanecido semelhantes em todos os grupos estudados, o número de leucócitos totais teve alterações importantes. Conforme mostrado pela Figura 1, houve uma leucopenia nos ratos do grupo RCA, enquanto os animais RCO se mantiveram em normoleucometria. Os camundongos apresentaram uma resposta diferente, pois a diferença no número de leucócitos totais entre os grupos CCA e CCO foi pequena (Figura 2), sendo que esses valores se conservaram dentro do considerado fisiológico para a espécie. Cães tratados com carboplatina desenvolvem supressão medular ligada aos efeitos tóxicos desse fármaco (HUSAIN *et al.*, 2002), que também é evidenciada por leucopenia (GUSTAFSON & PAGE, 2013). Logo, é esperado que animais tratados com este quimioterápico apresente essa alteração.

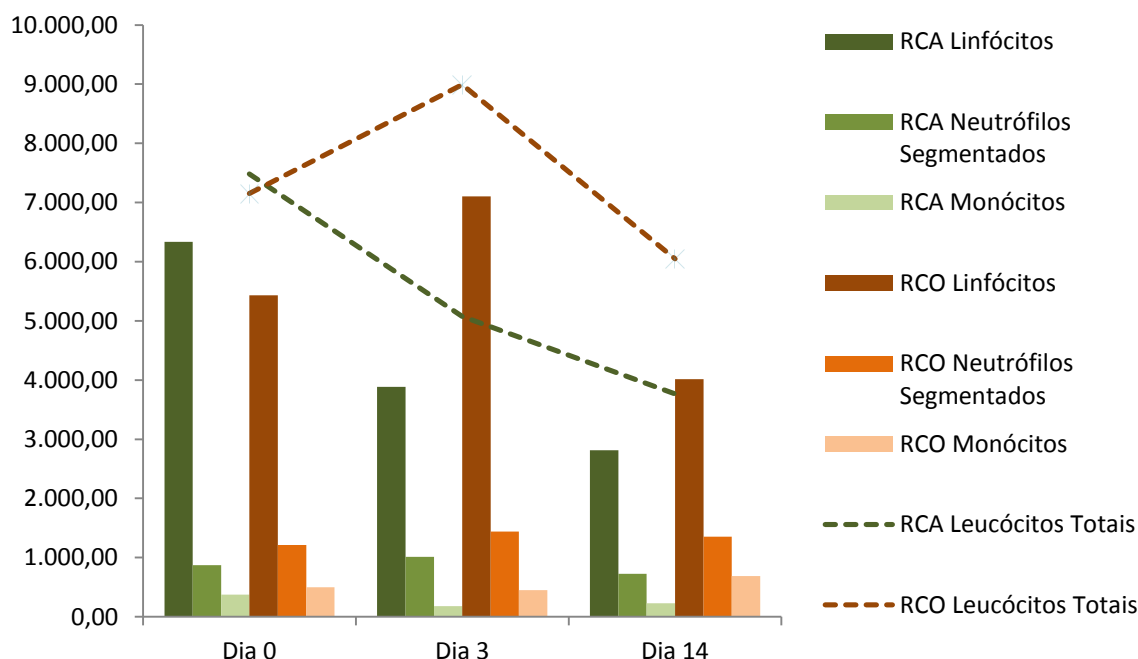


Figura 1. Leucócitos totais e diferencial leucocitário de ratos tratados com carboplatina (RCA) e ratos controle (RCO) antes da aplicação dos tratamentos, e 3 e 14 dias após.

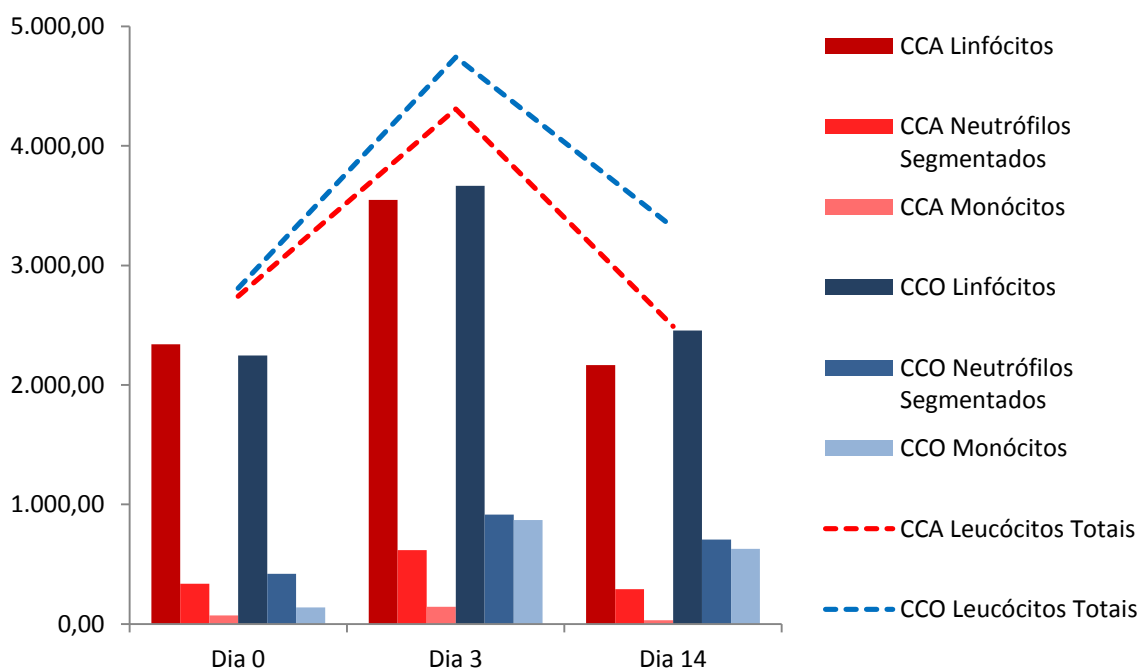


Figura 2. Leucócitos totais e diferencial leucocitário de camundongos tratados com carboplatina (CCA) e camundongos controle (CCO) antes da aplicação dos tratamentos, e 3 e 14 dias após.

4. CONCLUSÕES

Conclui-se que os ratos apresentam uma resposta hematológica à administração da carboplatina mais similar à espécie canina, tornando-os um melhor modelo biológico para estudar os possíveis efeitos deste quimioterápico em cães.

5. AGRADECIMENTOS

Agradecemos à CAPES e ao CNPq (processo nº 305072/2012-9) pela concessão de bolsa e auxílio financeiro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, B.A.L. **Avaliação da função renal com estudos radioisotópicos (DTPA-^{99m}Tc, DMSA-^{99m}Tc e EC-^{99m}Tc) em pacientes submetidos à quimioterapia com agentes nefrotóxicos.** 2005. 133f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

FAGUNDES, D.J.; TAHA, M.O. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.19, supl.1, p.59-65, 2004.

FERREIRA, L.M.; HOCHMAN, B.; BARBOSA, M.V.J. Modelos experimentais em pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.20, supl.2, p.28-34, 2005.

GUSTAFSON, D.L.; PAGE, R.L. Cancer chemotherapy. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. (Eds.). **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. Saint Louis: Elsevier Saunders, 2013. Cap.11, p.157-179.

HUSAIN, K.; JAGANNATHAN, R.; HASAN, Z.; TRAMMELL, G.L.; RYBAK, L.P.; HAZELRIGG, S.R.; SOMANI, S.M. Dose response of carboplatin-induced nephrotoxicity in rats. **Pharmacology & Toxicology**, Denmark, v.91, p.83-89, 2002.

RODASKI, S.; DE NARDI, A.B.; PIEKARZ, C.H. Quimioterapia antineoplásica. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2008. Cap.9, p.161-178.

RODASKI, S.; PIEKARZ, C.H. Epidemiologia e etiologia do câncer. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2008. Cap.1, p.1-22.

WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. Why worry about cancer in companion animals? In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. (Eds.). **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. Saint Louis: Elsevier Saunders, 2013. Introduction, p.xv-xvi.