

ANÁLISE DA FUNÇÃO RENAL DE DIFERENTES MODELOS BIOLÓGICOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM CARBOPLATINA

CAMILLA FEDERIZZI VEDANA¹; SERGIANE BAES PEREIRA²; GUSTAVO FORLANI³; SAMUEL FELIX⁴; MÁRCIA DE OLIVEIRA NOBRE⁵; ANELIZE DE OLIVEIRA CAMPOLLO FELIX⁶;

¹*Universidade Federal de Pelotas – camilla.vedana@hotmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – sergiiane@hotmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – gustavo.forlani@hotmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas – samuelrf@gmail.com*

⁵*Universidade Federal de Pelotas – marciaonobre@gmail.com*

⁶*Universidade Federal de Pelotas – anelizecampollofelix@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

Devido ao aumento na qualidade de vida dos animais domésticos, e consequentemente uma maior longevidade destes, houve um acréscimo na casuística de doenças típicas de pacientes geriátricos, dentre elas destacamos as neoplasias em cães. Quanto ao tratamento destas afecções, em média 84% dos pacientes são tratados apenas com cirurgia, 10,5% conciliando cirurgia e quimioterapia, e apenas 4,8% somente com fármacos citostáticos (DE NARDI et al., 2002).

Mesmo com esses números, a quimioterapia antineoplásica tem grande importância, dada sua eficiência terapêutica em diferentes tipos tumorais (CARDOSO et al., 2007). Entretanto, muitos agentes quimioterápicos possuem como alvo as células que estão em intensa divisão celular, com isso atuam tanto em células neoplásicas como em tecidos normais que se dividem rapidamente, com consequente desenvolvimento de efeitos colaterais indesejáveis (FARO et al., 2008).

A carboplatina é um derivado platinado de segunda geração, tendo origem na tentativa de reduzir os efeitos adversos da cisplatina, pois é menos reativa, ligando-se em menor extensão às proteínas do plasma, além de ser mais facilmente excretada na urina (NEVES & VARGAS, 2011). Os efeitos colaterais descritos com o uso da carboplatina são relacionados principalmente à mielossupressão (FOALE & DEMETRIOU, 2011).

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a toxicidade renal em dois diferentes modelos biológicos tratados com carboplatina, a fim de selecionar qual modelo se assemelha mais a espécie canina, para ser utilizado em um estudo posterior com este fármaco.

2. METODOLOGIA

Para este estudo foram utilizados 6 ratos da linhagem Wistar e 6 camundongos da linhagem Swiss, provenientes do Biotério Central da UFPel. Cada linhagem de modelo biológico foi dividido em grupo tratamento ($n=3$) e grupo controle ($n=3$). O grupo tratamento recebeu carboplatina intraperitoneal, na dose de 300 mg/m^2 , em aplicação única. O grupo controle recebeu, também em aplicação única, no dia 0, o mesmo volume correspondente ao tratamento, mas de solução salina 0,9%, na dose de 1 ml para o grupo dos ratos, e 0,3ml no grupo dos camundongos.

O sangue para análise bioquímica foi coletado pelo plexo retro bulbar, nos dias 0, 3, 7, 14 e 21. Sendo que no dia 21, os animais foram submetidos à eutanásia, por

sobre dose anestésica com isofluorano, seguido de exsanguinação por coleta de sangue intracardíaca. A partir do soro separado do sangue coletado, foi realizado então análise de creatinina por método cinético-colorimétrico com kits da Labtest®.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das médias dos valores de creatinina dos ratos e camundongos podem ser observados na figura 1.

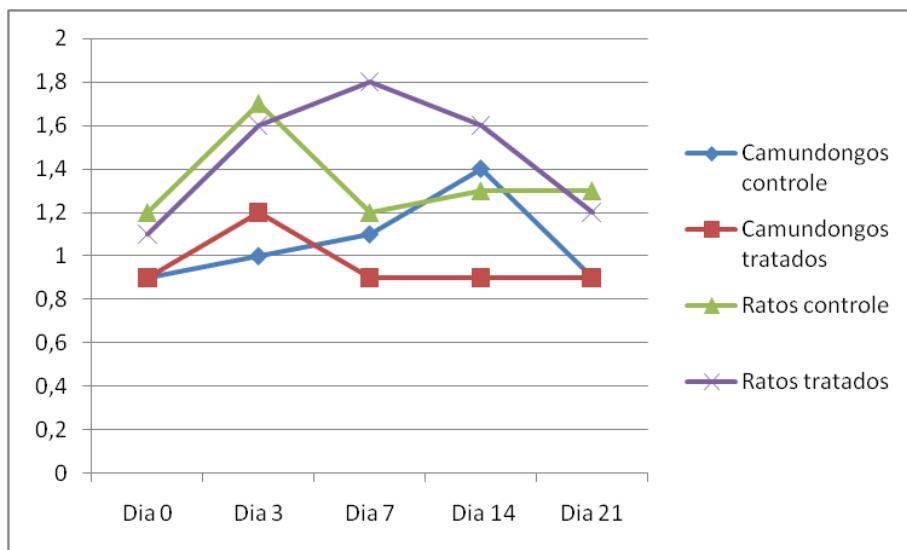


Figura 1: Média dos valores de creatinina dos grupos de ratos e camundongos nos dias 0, 3, 7, 14 e 21.

Considerando os valores fisiológicos de referência citados por CASTELLO BRANCO et al.(2011), que indica para ratos Wistar fêmeas, média de 0,4 e, para camundongos Swiss fêmeas, também 0,4, todos os animais deste experimento inclusive os controles, apresentaram creatinina acima dos valores fisiológicos. Em relação aos níveis fisiológicos, sugere-se que cada biotério estabeleça os seus padrões, pois estes podem diferir em diferentes locais (MELO et al., 2012).

Nos grupos tratados, observou-se que os camundongos não demonstraram alterações condizentes com nefrotoxicidade. Porém, foi observado nos ratos um leve aumento nos níveis de creatinina dos animais tratados, indicando uma possível lesão renal. Esses resultados diferem dos encontrados por BREGAMAN & WILLIAMS (1986) e por WOLFGANG et al., (1994), onde a carboplatina administrada em ratos Wistar não se demonstrou nefrotóxica.

Apesar de FOALE & DEMETRIOU (2011) afirmarem que a nefrotoxicidade ocorre raramente como efeito colateral da carboplatina, nossos resultados demonstram que os ratos possuem mais susceptibilidade à ação nefrotóxica deste quimioterápico em relação aos camundongos. Em vista disso, deve ser preferencialmente utilizado este modelo biológico em posteriores estudos deste fármaco, pois se observa que há uma mimetização das lesões apresentadas pela espécie canina.

4. CONCLUSÕES

A partir deste estudo, concluímos que a carboplatina possui potencial nefrotóxico em ambos os modelos biológicos, contrariando os dados de literatura. Porém esse efeito é maior em ratos Wistar do que em camundongos Swiss. Assim, ratos Wistar é a espécie mais indicada para ser utilizada em posteriores estudos acerca da carboplatina.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRANCO, A.C.S.C.; DINIZ, M.F.F.M.; ALMEIDA, R.N.; SANTOS, H.B.; OLIVEIRA, K.M.; RAMALHO, J.A.; DANTAS, J.G. Parâmetros Bioquímicos e Hematológicos de Ratos Wistar e Camundongos Swiss do Biotério Professor Thomas George. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v.15, n.2, p. 209-214, 2011.

BREGMAN, C.L.; WILLIAMS, P.D. Comparative nephrotoxicity of carboplatin and cisplatin in combination with tobramycin. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 18, issue 2, p. 117-123, 1986.

CARDOSO, C.S.; FERREIRA, K.C.R.S.; GARCEZ, T.N.A.; OLIVEIRA, L.O.; GOMES, C.; FARAOON, A. Avaliação da utilização de agentes antineoplásicos em cães e gatos pelo Serviço de Oncologia Veterinária do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. In: **SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**, 19, Porto Alegre, 2007, Anais do Salão de Iniciação Científica, Porto Alegre: Livro de resumos, UFRGS, 2007.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUSA, R.S.; COSTA, T.A.; MACEDO, T.R.; RODIGHERI, S.M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C.H.. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v.7, n. 2, p. 15-26, 2002.

FARO, A.M.; DALECK, C.R.; SANTANA, A.E.; NARDI, A.B.; MOTTA, F.R.; EURIDES, D. Avaliação hematológica em cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, prednisona e ciclofosfamida. Estudo experimental. **ARS VETERINÁRIA**, Jaboticabal, São Paulo, v. 24, n.1, p. 001-008, 2008.

FOALE, R; DEMETRIOU, J. **Oncologia em Pequenos Animais**, São Paulo: Elsevier, 2011.

MELO, M.G.D.; DÓRIA, G.A.A.; SERAFINI, M.R.; ARAÚJO, A.A.S. Valores de referência Hematológicos e Bioquímicos de Ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério central da Universidade Federal de Sergipe. **Scientia Plena**, v. 8, n.4, 2012.

NEVES, A.P.; VARGAS, M.D. Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer. **Revista Virtual de Química**, v.3, n.3, p.196-209, 2011.

WOLFGANG, G.H.I.; DOMINICK, M.A.; WALSH, K.M.; HOESCHELE, J.D.; PEGG, D.G. Comparative Nephrotoxicity of a Novel Platinum Compound, Cisplatin and

Carboplatin in Male Wistar Rats. **Fundamental and Applied Toxicology**, v. 22, p. 73-79, 1994.