

## INVESTIGAÇÃO DA TOXICIDADE INDUZIDA PELO FÁRMACO QUIMIOTERÁPICO OXALIPLATINA: 7-CLORO-4-(FENILSELANIL)QUINOLINA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA

BRIANA BARROS LEMOS<sup>1</sup>, KETLYN PEREIRA DA MOTTA<sup>2</sup>, ROBERTA KRÜGER<sup>3</sup>, DIEGO ALVES<sup>4</sup>, ETHEL ANTUNES WILHELM<sup>5</sup>, CRISTIANE LUCHESE<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – brianabarros18@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – mottaketlyn@yahoo.com.br

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – Probertinhakruger@hotmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – dsalves@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – cristiane\_luchese@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou, para o ano de 2030, cerca de 21,4 milhões de novos casos de câncer no mundo, 13,2 milhões de óbitos associados à doença e cerca de 75 milhões de pessoas vivendo com câncer. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2018), estima-se que no Brasil, entre os anos de 2018 e 2019, ocorra a incidência de 600 mil novos casos de câncer a cada ano. Neste contexto, destaca-se que o câncer é considerado um problema de saúde pública mundial.

Avanços recentes no desenvolvimento, bem como na administração da terapia antineoplásica, tem permitido o prolongamento da vida dos pacientes. Entretanto, este progresso está diretamente relacionado ao aumento da incidência de sintomas de toxicidade decorrentes do tratamento. A alta toxicidade dos agentes quimioterápicos ainda é uma realidade a ser superada. Os fármacos quimioterápicos, atualmente, são a base do tratamento sistêmico do câncer. Entretanto, apesar da eficácia destes fármacos em limitar ou inibir o crescimento tumoral, a quimioterapia é frequentemente acompanhada de efeitos adversos que dificultam a adesão do paciente ao tratamento, podendo levar à redução da dose necessária para o efeito antitumoral ou, até mesmo, à interrupção do tratamento (THURSTON, 2006). Os efeitos adversos mais frequentemente associados à quimioterapia são as lesões no trato gastrointestinal, a supressão da medula óssea, náuseas, vômitos, queda de cabelo e neuropatia periférica (THURSTON, 2006).

A oxaliplatina(OXA), um fármaco quimioterápico à base de platina de terceira geração, é considerado um agente alquilante que inibe a síntese e a replicação do DNA através de ligações cruzadas estabelecidas pelos complexos de platina. Além de causar danos ao DNA, essas substâncias provocam anomalias na membrana neuronal e na atividade dos canais iônicos. JOSEPH e colaboradores (2008) indicaram que o mecanismo inicial pelo qual a OXA desencadeia dano está diretamente relacionado ao estresse oxidativo, sendo inibido por substâncias antioxidantes como a vitamina C e L-carnitina.

Diante disto, antioxidantes podem representar uma alternativa promissora para o tratamento da toxicidade induzida pela OXA. Neste contexto, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo das propriedades de 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina(4-PSQ) e suas aplicações farmacológicas. Recentemente, foi evidenciado uma importante ação antinociceptiva, anti-inflamatória e antioxidante do 4-PSQ em camundongos (PINZ et al., 2016). Além disso, este composto foi capaz de reduzir a inflamação aguda induzida por carragenina e

apresentou ação ansiolítica em camundongos (REIS et al., 2017, SILVA, et al., 2017).

A partir dessas evidências, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o possível efeito protetor do 4-PSQ frente ao potencial toxicológico induzido pela OXA em camundongos.

## 2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (CEEA 4224-2015). Foram utilizados camundongos machos adultos da raça Swiss provenientes do Biotério Central da UFPel. O composto 4-PSQ foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da UFPel (SAVEGNAGO et al., 2013).

A fim de avaliar o potencial farmacológico do 4-PSQ frente a toxicidade induzida pela OXA, os camundongos receberam a OXA (10 mg/kg) por via intraperitoneal (i.p.) nos dias 0 e 2 do protocolo experimental. No segundo dia, 30 min após a administração da OXA, os animais foram tratados com o 4-PSQ (1 mg/kg, intragástrica (i.g.) até o 14º dia do protocolo experimental. No 15º dia, 24 h após o último tratamento, os animais foram anestesiados para a coleta de sangue, dos rins e dos fígados.

O plasma foi obtido por centrifugação a 900 x g durante 10 min e utilizado para os ensaios bioquímicos. As determinações das atividades da aspartatoaminotransferase (AST) e alanina aminotrasferase (ALT) foram utilizadas como marcadores de lesão hepática (REITMAN e FRANKEL, 1957). Adicionalmente, os níveis de ureia foram determinados como parâmetro de lesão renal (MACKAY e MACKAY, 1927). Todas as análises foram realizadas utilizando kits comerciais.

Além disso, foram realizadas análises de parâmetros de estresse oxidativo nos rins e fígados dos camundongos. Os níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e tióis não-proteicos (NPSH) foram feitas nas amostras de tecidos. Os níveis de TBARS foram determinados de acordo com o método descrito por OHKAWA e colaboradores (1976), e mensurados espectrofotometricamente a 532 nm. Os níveis de NPSH foram determinados conforme metodologia descrita por ELLMAN (1959). Os grupos tióis livres foram determinados espectrofotometricamente a 412 nm.

Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.). Os dados foram avaliados através da análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de Newman-Keuls. Os resultados com  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

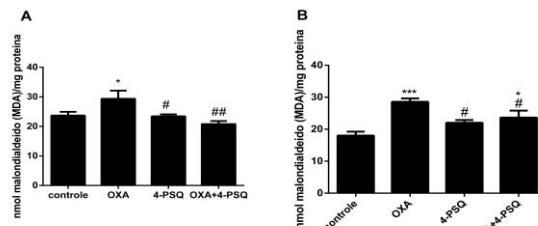
De acordo com a Tabela 1, os resultados demonstram que a administração de OXA (10 mg/kg) alterou os níveis de ureia e as atividades das enzimas ALT e AST no plasma dos camundongos, quando comparados com grupo controle. Esses resultados evidenciam uma toxicidade renal e hepática causada pelo quimioterápico. Além disso, o tratamento com o 4-PSQ (1 mg/kg) reduziu os marcadores bioquímicos aos níveis do controle, indicando que o composto foi efetivo em tratar a toxicidade renal e hepática causada pela oxaliplatina. Em adição, o tratamento com o composto, por si só, não alterou os marcadores bioquímicos.

**Tabela 1.** Efeitos da administração de OXA e do tratamento com 4-PSQsobre os parâmetros bioquímicosplasmáticos em camundongos.

	Controle	OXA	4-PSQ	4-PSQ+OXA
ALT (U/L)	6,6 ± 0,7	13,4 ± 2,7**	3,8 ±0,6##	6,4 ±0,7##
AST(U/L)	18,0 ± 2,3	40,2 ±1,9****	13,6 ± 2,6###	12,3 ±2,2###
Ureia(mg/dL)	56,1± 0,8	65,5 ±4,0**	50,0± 1,9###	52,6±0,9##

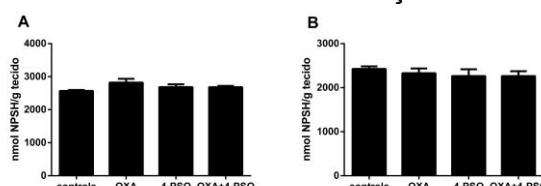
Os dados foram apresentados como médias ± S.E.M. de 6 camundongos por grupo. (\*\*) e (\*\*\*\*) denotam p< 0,01 e p<0,0001, respectivamente, quando comparados ao grupo controle; (##) e (###) denotam p < 0,01 e p< 0,001, respectivamente, quando comparados ao grupo OXA (ANOVA de uma via/teste de Newman-Keuls).

Em relação aos marcadores de estresse oxidativo, a OXA aumentou osníveis de TBARS nos rins e fígados dos camundongos, quando comparado ao grupo controle (Figuras 1A e 1B, respectivamente). Esses resultados indicam que o tratamento com este quimioterápico causou um peroxidação lipídica nestes tecidos. Em adição, o tratamento dos animais com o 4-PSQ restaurou completamente os níveis de TBARS nos rins (Figura 1A), e parcialmente nos fígados (Figura 1B), dos animais tratados com a OXA. Esses resultados indicam que o composto apresentou efeito antioxidante, restaurando a peroxidação lipídica nos tecidos analisados. Além disso, o composto, por si só, não alterou os níveis de TBARS nos rins e fígados dos animais (Figuras 1A e 1B, respectivamente).



**Figura 1.** Efeito do tratamento com 4-PSQ (1 mg/kg) após administração da OXA nos níveis de TBARS em amostras de (A) rim e (B) fígado de camundongos.Os dados foram apresentados como médias ± S.E.M. de 6 camundongos por grupo. (\*) e (\*\*) denotam p<0.05 e p<0.01, respectivamente, quando comparados ao grupo controle; (#) e (##) denotam p <0.05 e p <0.01, respectivamente, quando comparados ao grupo OXA(ANOVA de uma via/teste de Newman-Keuls).

A figura 2 apresenta os resultados dos níveis de NPSH nos rins e fígados dos camundongos. Não foram observadas alterações neste parâmetro.



**Figura 2.** Efeito do tratamento com 4-PSQ (1 mg/kg) após administração da OXA nos níveis de NPSH em amostras de (A) rim e (B) fígado de camundongos.Os dados foram apresentados como médias ± S.E.M. de 6 camundongos por grupo(ANOVA de uma via/teste de Newman-Keuls).

#### 4. CONCLUSÕES

O 4-PSQ foi capaz de restaurar a peroxidação lipídica hepática e renal, bem como os marcadores bioquímicos plasmáticos de lesões nestes tecidos, nos animais tratados com OXA. Com isso, pode-se concluir que o 4-PSQ é um promissor candidato para reduzir os efeitos tóxicos induzidos pela OXA. Entretanto, mais estudos são necessários para evidenciar estes efeitos.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ELLMAN, G.L. Tissuesulfhydrylgroups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. v.82, n.1, p.70-77, 1959.
- INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, p.130, 2018.
- JOSEPH, E.K.; CHEN, X.; BOGEN, O.; LEVINE, J.D. Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy. *The Journal of Pain*. v. 9, n.5, p.463-472, 2008.
- MACKAY, E.M.; MACKAY, L.L. The concentration of urea in the blood of normal individuals. *Journal of Clinical Investigation*, v. 4, n.2, p.295-306, 1927.
- MURUGAVEL, S.; STEPHEN, J. P.; SUBASHINI, R.; KRISHNAN, D. A. Synthesis, structural elucidation, antioxidant, CT-DNA binding and molecular docking studies of novel chloroquinoline derivatives: Promising antioxidant and anti-diabetic agents. *Journal of Photochemistry & Photobiology*. v. 173, p. 216-230, 2017.
- OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, v.95, n.2, p.351-358, 1979.
- PINZ, M.; REIS, A.S.; DUARTE, V.; DA ROCHA, M.J.; GOLDANI, B.S.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 4-Phenylselenyl-7-chloroquinoline, a new quinoline derivative containing selenium, has potential antinociceptive and anti-inflammatory actions. *European Journal of Pharmacology*, v.780, p.122-128, 2016.
- REITMAN, S.; FRANKEL, S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*, v.28, n.1, p.56-63, 1957.
- REIS, A.S.; PINZ, M.; DUARTE, L.F.; ROEHRHS, J.A.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 4-phenylselenyl-7-chloroquinoline, a novel multitarget compound with anxiolytic activity: Contribution of the glutamatergicsystem. *Journal of Psychiatric Research*, v.84, p.191-199, 2017.
- SAVEGNAGO, L.; VIEIRA, A.I.; SEUS, N.; GOLDANI, B.S.; CASTRO, M.R.; LENARDÃO, E.J.; ALVES, D. Synthesis and antioxidant properties of novel quinoline–chalcogenium compounds. *Tetrahedron Letters*, v.54, n.1, p.40-44, 2013.
- SILVA, V.D.G.; REIS, A.S.; PINZ, M.; DA FONSECA, C.A.R.; DUARTE, L.F.B.; ROEHRHS, J.A.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. Further analysis of acute antinociceptive and anti-inflammatory actions of 4-phenylselenyl-7-chloroquinoline in mice. *Fundamental and clinical pharmacology*, v.31, n.5, p.513-525, 2017.
- THURSTON, D.E. *Chemistry and pharmacology of anticancer drugs*. Boca Raton: CRC Press Taylor e Francis Group, 2006.
- WILHELM, E.A.; FERREIRA, A.T.; PINZ, M.P.; DOS REIS, A.; VOGT, A.G.; STEIN, A.L.; ZENI, G.; LUCHESE, C. Antioxidant effect of quinoline derivatives containing or not selenium: Relationship with antinociceptive action quinolines are antioxidant and antinociceptive. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.89, n.1, p. 457-467, 2017.