

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

BRIANA BARROS LEMOS¹, KETLYN PEREIRA DA MOTTA², ROBERTA
KRÜGER³, DIEGO ALVES⁴, ETHEL ANTUNES WILHELM⁵, CRISTIANE
LUCHESE⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – brianabarros18@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – mottaketlyn@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – Probertinhakruger@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – dsalves@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br

⁶Universidade 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) (CEEAA 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 aminotransferase (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 \pm 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-PSQ sobre os parâmetros bioquímicos plasmáticos 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 os níveis 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 uma 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).

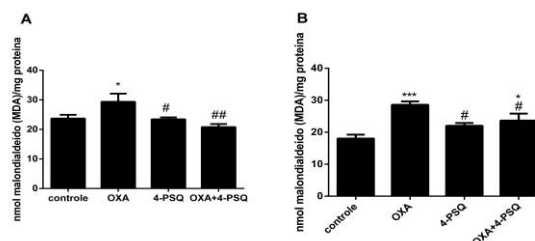


Figura 1. Efeito do tratamento com 4-PSQ (1 mg/kg) após administração da OXA nos níveis de TBARS em amostras de (A) rim e (B) fígado de camundongos. Os dados foram apresentados como médias ± S.E.M. de 6 camundongos por grupo. (*) e (**) denotam $p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente, quando comparados 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.

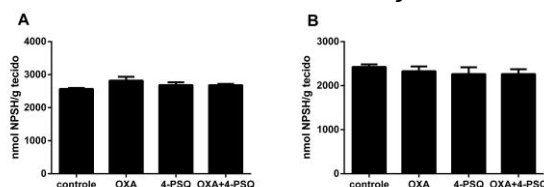


Figura 2. Efeito do tratamento com 4-PSQ (1 mg/kg) após administração da OXA nos níveis de NPSH em amostras de (A) rim e (B) fígado de camundongos. Os dados foram apresentados como médias ± S.E.M. de 6 camundongos por grupo (ANOVA de uma via/teste de Newman-Keuls).

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. Tissue sulfhydryl groups. **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.; ROEHRS, J.A.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. 4-phenylselenyl-7-chloroquinoline, a novel multitarget compound with anxiolytic activity: Contribution of the glutamatergic system. **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.; ROEHRS, 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.