

EFEITO DO COMPOSTO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL)QUINOLINA NA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA PELO PACLITAXEL E SUAS COMORBIDADES ASSOCIADAS EM CAMUNDONGOS

JAINI JANKE PALTIAN¹; ANGÉLICA SCHIAVOM DOS REIS²; GABRIEL PEREIRA DA COSTA³; DIEGO ALVES⁴; CRISTIANE LUCHESE⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – jaini_paltian@hotmail.com; ²Universidade Federal de Pelotas – ge_schiavon@hotmail.com; ³Universidade Federal de Pelotas – gabrielpdacosta@hotmail.com; ⁴Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br; ⁵Universidade Federal de Pelotas – cristiane_luchese@yahoo.com (coorientadora); ⁶Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br (orientadora)

1. INTRODUÇÃO

O tratamento quimioterápico é uma das opções mais comuns utilizadas para combater o câncer. Entretanto, apesar da sua eficácia em limitar ou inibir o crescimento tumoral, a quimioterapia é frequentemente acompanhada de efeitos adversos que dificultam a adesão do paciente ao tratamento (THURSTON, 2006). Um efeito adverso frequentemente observado em pacientes oncológicos é a neuropatia periférica, uma condição caracterizada por distúrbios sensoriais graves que afetam os nervos das mãos e dos pés causando sensações de formigamento, bem como extrema sensibilidade mecânica e térmica (DOUGHERTY et al. 2004).

O paclitaxel (PTX) é um fármaco quimioterápico amplamente prescrito no tratamento de câncer de mama, ovário e pulmão, e assim como outros quimioterápicos, o tratamento com PTX induz efeitos adversos incluindo a neuropatia periférica por meio da neurodegeneração de terminações nervosas periféricas (GRIFFITHS et al. 2018). Além disso, a dor neuropática causada pela quimioterapia, pode repercutir em profundas alterações emocionais e cognitivas (LIANG et al. 2020), reduzindo drasticamente a qualidade de vida dos pacientes.

A neuropatia periférica é uma das síndromes dolorosas mais difíceis de administrar, uma vez que os mecanismos fisiopatológicos não são totalmente compreendidos e os tratamentos utilizados produzem efeitos abaixo do ideal (VAN HECKE et al. 2014). Portanto, é de extrema importância o desenvolvimento de novas terapias que possam minimizar essas condições associadas ao tratamento com o PTX. Diante disso, nosso grupo de pesquisa tem estudado os efeitos farmacológicas do composto 7-cloro-4-(fenilselanil) quinolina (4-PSQ), uma molécula que tem demonstrado importante efeito em modelos de dor, ansiedade e doenças neurodegenerativas (REIS et al. 2020; PALTIAN et al. 2020; PINZ et al. 2018). Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo investigar o potencial efeito terapêutico do 4-PSQ em um modelo de neuropatia periférica induzida pelo PTX, além de avaliar seu efeito no prejuízo emocional e cognitivo causado pela neuropatia induzida pelo PTX em camundongos.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas preconizadas pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) (nº CEEA 4506-2017). Para a realização deste estudo foram utilizados camundongos machos adultos da raça Swiss (20-25 g). O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LaSOL) da UFPEL de acordo com DUARTE et al. (2017).

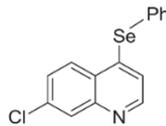


Figura 1. Estrutura química do 4-PSQ.

A indução da neuropatia periférica pelo PTX foi realizada de acordo com o protocolo experimental descrito por RUIZ MEDINA et al. (2013). Após a determinação da resposta nociceptiva basal, os camundongos receberam a administração do PTX por via intraperitoneal (i.p.) na dose de 2 mg/kg, uma vez por dia, por 3 dias consecutivos ou solução salina 0,9% (10 mL/kg, i.p.). No dia 3, trinta minutos após a administração do PTX ou salina, os animais receberam a administração do composto 4-PSQ (1 mg/kg, via intragástrica (i.g.)) ou seu veículo óleo de canola (10 mL/kg, i.g.). O tratamento com o 4-PSQ foi realizado diariamente do dia 3 ao dia 14. A resposta nociceptiva foi avaliada nos dias 8, 11 e 14 do protocolo experimental. Com intuito de investigar os efeitos do PTX e do 4-PSQ nas comorbidades associadas a neuropatia periférica, nos dias 12 e 13 foi avaliado o prejuízo cognitivo, e no dia 15 o comportamento tipo-ansioso dos camundongos.

A sensibilidade térmica foi determinada por meio do teste da placa quente, o qual foi realizado de acordo com método descrito por WOOLFE; MACDONALD (1944). Enquanto que a sensibilidade tátil foi avaliada por meio do teste de nocicepção mecânica (*von frey*) conforme método descrito por ALEY; LEVINE (2002). O prejuízo cognitivo foi avaliado por meio da tarefa do reconhecimento de objetos. Neste teste foi contabilizado, durante 5 minutos, o tempo em que o animal explorou o objeto familiar e o objeto novo (STANGHERLIN et al. 2009). A ansiedade foi avaliada por meio do teste do labirinto em cruz elevada (LCE). Durante 5 minutos de teste, observou-se o número de entradas e o tempo de permanência dos animais nos braços abertos (PELLOW et al. 1985). Adicionalmente, o teste do campo aberto foi realizado a fim de descartar resultados falso-positivos nos testes anteriormente citados (WALSH; CUMMINS, 1976).

Os resultados obtidos 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 Tukey. Os resultados com $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nosso estudo revelou que o tratamento com o quimioterápico PTX causou hipersensibilidade mecânica e térmica, conforme demonstrado na Figura 2A e 2B. Esse resultado corrobora com os estudos que demonstram que o tratamento oncológico causa neuropatia periférica (DOUGHERTY et al. 2004; GRIFFITHS et al. 2018). De forma importante, revelamos que o tratamento diário com o 4-PSQ na dose 1 mg/kg foi capaz de reverter a hiperalgesia observada nos animais tratados com PTX (Figura 2).

Cabe destacar que o tratamento com o 4-PSQ (1 mg/kg) e/ou com o PTX (2 mg/kg) não alterou o comportamento exploratório e a capacidade locomotora dos animais no teste do campo aberto (dados não demonstrados). Adicionalmente, os animais que demonstraram estímulos dolorosos nos testes anteriormente citados, também revelaram um comportamento tipo-ansioso no teste do LCE. Esse comportamento pode ser evidenciado através da menor interação dos animais com os braços abertos quando comparado aos animais do grupo controle. O tratamento com o 4-PSQ reverteu as alterações causadas pelo PTX, aumentando o percentual de tempo gasto (Figura 3A) e o número de entradas nos braços abertos (Figura 3B) no teste do LCE, confirmando seu potencial efeito tipo-ansiolítico.

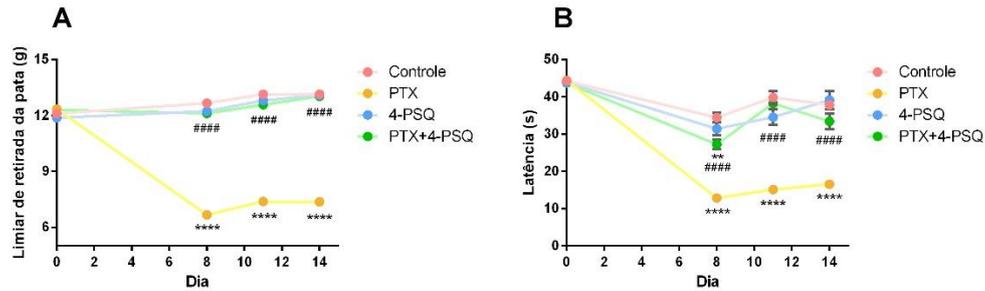


Figura 2. Efeito do PTX e/ou 4-PSQ nas sensibilidades (A) mecânica e (B) térmica nos testes do Von Frey e placa quente, respectivamente. (**) $P < 0,01$; (****) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo controle. (#####) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo PTX.

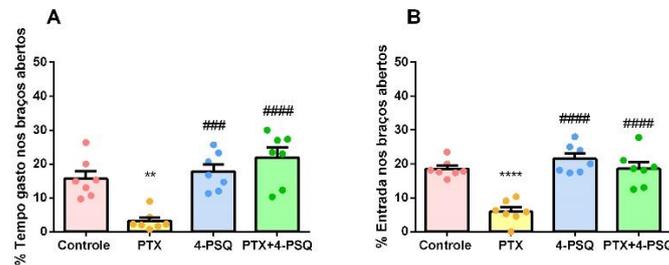


Figura 3. Efeitos do PTX e/ou 4-PSQ nos parâmetros comportamentais avaliados no teste do LCE. (A) Porcentagem de tempo gasto nos braços abertos; (B) Porcentagem de entradas nos braços abertos. (**) $P < 0,01$; (****) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo controle. (###) $P < 0,001$ e (#####) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo PTX.

Como demonstrado na Figura 4, os animais do grupo PTX demonstraram uma redução significativa na preferência exploratória durante a tarefa do reconhecimento de objetos. Este comportamento demonstra que os animais tiveram um prejuízo cognitivo, tanto na memória de curto (Figura 4A) quanto de longo prazo (Figura 4B). Por outro lado, a administração do composto 4-PSQ foi capaz de reverter o prejuízo cognitivo causado pelo PTX nos camundongos, uma vez que esse grupo de animais preferiu explorar mais o objeto novo durante a tarefa.

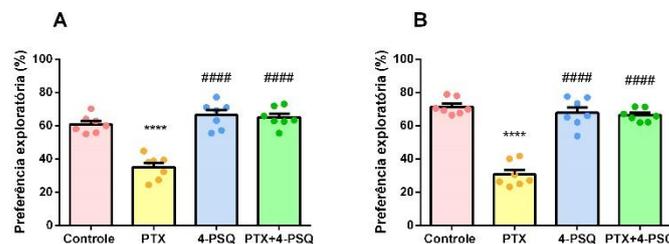


Figura 4. Efeito do PTX e/ou 4-PSQ nas memórias de (A) curto prazo e (B) longo prazo na tarefa do reconhecimento de objetos. (****) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo controle. (#####) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo PTX.

4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, sugere-se que o 4-PSQ pode atuar efetivamente no tratamento da neuropatia periférica induzida pelo PTX, bem como atenuar as comorbidades relacionadas a essa condição. Contudo, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nesta ação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEY, K.O.; LEVINE, J.D. Different peripheral mechanisms mediate enhanced nociception in metabolic/toxic and traumatic painful peripheral neuropathies in the rat. **Neuroscience**, v. 111, n. 2, p. 389-397, 2002.
- DOUGHERTY, P.M.; CORDELLA, J.V.; BURTON, A.; WENG, H. Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. **Pain**, v. 109, n. 1-2, p. 132-142, 2004.
- DUARTE, L.F.B.; DE OLIVEIRA, R.L.; PINZ, M.; GODOI, B.; SCHUMACHER, R.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.; ALVES, D. A simple method for the synthesis of 4-arylselanyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, v.58, n.33, p.3319-3322, 2017.
- GRIFFITHS, L.A.; DUGGETT, N.A.; PITCHER, A.L.; FLATTERS, S.J.L. Evoked and ongoing pain-like behaviours in a rat model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. **Pain Research and Management**, v. 2018, 2018.
- LIANG, L.; WEI, J.; TIAN, L.; NAGENDRA, B.V.P.; GAO, F.; ZHANG, J.; XU, L.; WANG, H.; HUO, F.Q. Paclitaxel induces sex-biased behavioral deficits and changes in gene expression in mouse prefrontal cortex. **Neuroscience**, v. 426, p. 168-178, 2020.
- PALTIAN, J.J.; REIS, A.S.R.; OLIVEIRA, R.L.; FONSECA, C.R.; DOMINGUES, W.B.; DELLAGOSTIN, E.; CAMPOS, V.F.; KRUGER, R.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. The anxiolytic effect of a promising quinoline containing selenium with the contribution of the serotonergic and GABAergic pathways: Modulation of parameters associated with anxiety in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 393, p. 112797, 2020.
- PELLOW, S.; FILE, S.E. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. **Pharmacology biochemistry and behavior**, v. 24, n. 3, p. 525-529, 1986.
- PINZ, M.P.; REIS, A.S.R.; VOGT, A.G.; KRUGER, R.; ALVES, D.; JESSE, C.R.; ROMAN, S.; SOARES, M.P.; WILHELM, E.A.; LUCHESE, C. Current advances of pharmacological properties of 7-chloro-4-(phenylselanyl) quinoline: prevention of cognitive deficit and anxiety in Alzheimer's disease model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 105, p. 1006-1014, 2018.
- REIS, A.S.; PALTIAN, J.J.; DOMINGUES, W.B.; NOVO, D.L.R.; COSTA, G.P.; ALVES, D.; CAMPOS, V.F.; MESKO, M.F.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A. Advances in the Understanding of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Mice: 7-Chloro-4-(Phenylselanyl) Quinoline as a Promising Therapeutic Agent. **Molecular Neurobiology**, p. 1-16, 2020.
- RUIZ-MEDINA, J.; BAULIES, A.; BURA, S.A.; VALVERDE, O. Paclitaxel-induced neuropathic pain is age dependent and devolves on glial response. **European journal of pain**, v. 17, n. 1, p. 75-85, 2013.
- STANGHERLIN, E.C.; ARDAIS, A.P.; ROCHA, J.B.; NOGUEIRA, C.W. Exposure to diphenyl ditelluride, via maternal milk, causes oxidative stress in cerebral cortex, hippocampus and striatum of young rats. **Archives of toxicology**, v. 83, n. 5, p. 485-491, 2009.
- THURSTON, D.E. **Chemistry and pharmacology of anticancer drugs**. CRC press, 2006.
- VAN HECKE, O.; AUSTIN, S.K.; KHAN, R.A.; SMITH, B.H.; TORRANCE, N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. **PAIN®**, v. 155, n. 4, p. 654-662, 2014.
- WALSH, R.N.; CUMMINS, R.A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482, 1976.
- WOOLFE, G.; MACDONALD, A.D. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 80, n. 3, p. 300-307, 1944.