

NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS CONTENDO 7-CLORO-4-(FENILSELANIL) QUINOLINA ATENUAM A NEUROPATHIA PERIFÉRICA INDUZIDA PELO PACLITAXEL E ACENTUADA PELO ENVELHECIMENTO

**JAINI JANKE PALTIAN¹; CAREN ALINE RAMSON DA FONSECA²; VINICIUS PRADO³;
ARIANA SILVEIRA LIMA⁴; LETÍCIA CRUZ⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶**

¹*Universidade Federal de Pelotas – jaini_paltian@hotmail.com*

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

³*Universidade Federal de Santa Maria – vini132007@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas – arianallima@hotmail.com*

⁵*Universidade Federal de Santa Maria – leticia.cruz@ufms.br*

⁶*Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br*

1. INTRODUÇÃO

Os idosos, atualmente, representam o segmento da população que cresce mais rapidamente, revelando um aumento significativo na expectativa de vida (BEARD et al., 2016). Estima-se que no ano de 2050 os idosos correspondam a cerca de 34,8% da população do Brasil (IBGE, 2019). O envelhecimento pode ser definido como um processo dinâmico e progressivo, no qual ocorrem alterações morfológicas, funcionais e bioquímicas, que vão alterando progressivamente o organismo (BEARD et al., 2016). Nesse sentido, o processo de envelhecimento celular e a diminuição da capacidade das células de se recuperar faz com que o organismo dos idosos seja mais suscetível ao surgimento de tumores, e como consequência se espera um aumento na procura por tratamentos oncológicos (SUNG, 2021).

O paclitaxel (PTX) é um agente quimioterápico amplamente utilizado no tratamento de tumores sólidos, como carcinoma de ovário, mama e pulmão (WEAVER, 2014). Embora o PTX tenha a sua eficácia comprovada, seu uso tem sido associado à neurotoxicidade periférica e, consequentemente ao desenvolvimento de uma neuropatia periférica predominantemente sensorial, sendo esse um efeito adverso dose-limitante bastante comum causado por esse quimioterápico (STAROBOVA; VETTER, 2017). A abordagem inicial para o manejo de um paciente com dor neuropática é iniciar o tratamento farmacológico, entretanto, os pacientes geralmente não respondem à terapia usada (COLLOCA et al., 2017). A elucidação do papel do envelhecimento na neuropatia induzida pelo uso de quimioterápicos torna-se cada vez mais relevante, tendo em vista que evidências sugerem um aumento na prevalência de neuropatias dolorosas com o aumento da idade (DAVIS; SRIVASTAVA, 2003). Outra importante preocupação é o gerenciamento da dor, especialmente em pacientes idosos com câncer, pois em conjunto com a dor neuropática esses pacientes comumente apresentam diversas comorbidades. Por esse motivo, são frequentemente polimedicados, o que aumenta o risco de interações medicamentosas (STAROBOVA e VETTER, 2017). Nesse sentido, é importante que a busca por novas abordagens terapêuticas considere as especificidades destes pacientes.

Considerando o que foi exposto, a nanotecnologia tem despertado atenção dos pesquisadores, por ser uma tecnologia capaz de aumentar a estabilidade das substâncias, bem como melhorar a eficácia terapêutica (CHEN et al., 2020). Nesse sentido, o uso de sistemas nanoestruturados têm demonstrado inúmeras vantagens para o alívio da dor crônica, como liberação controlada, tempo de circulação prolongado, além de reduzir os efeitos adversos e a toxicidade (BIDVE et al., 2020). Diante dos fatos expostos, principalmente em relação a possibilidade de aumentar o intervalo de administração do medicamento, o uso da nanotecnologia pode ser uma alternativa interessante para o tratamento de dores crônicas, especialmente as associadas a quimioterapia. Nesse contexto, o 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ), uma quinolina funcionalizada com um grupo organoselênio, tem sido amplamente estudado por nosso grupo de pesquisa. Dentre as suas propriedades farmacológicas, destacamos o seu potencial efeito antinociceptivo, em modelos de dor aguda, crônica e inflamatória (REIS et al., 2022; REIS et al., 2020;

PINZ et al., 2016). Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo investigar o efeito do tratamento em dias alternados com uma nanocápsula polimérica contendo o composto 4-PSQ na neuropatia periférica induzida pelo PTX em camundongos jovens e envelhecidos.

2. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste estudo foram utilizados camundongos machos, jovens (2 meses) e velhos (20 meses), da raça Balb/C. Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas preconizadas pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA 4506-2017). O composto 4-PSQ (Figura 1) foi sintetizado de acordo com DUARTE et al. (2017). As suspensões de nanocápsulas contendo 4-PSQ foram produzidas pelo método de deposição interfacial de polímero pré-formado (SARI et al., 2017).

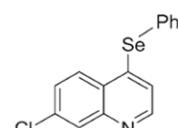


Figura 1. Estrutura química do 4-PSQ.

Diante da necessidade da busca por novas estratégias terapêuticas que possam atenuar a neurotoxicidade induzida pelo PTX, especialmente em pacientes idosos, nesse protocolo foi investigado o efeito do 4-PSQ nanoencapsulado em animais jovens e envelhecidos expostos ao PTX. Para isto, os animais foram divididos nos seguintes grupos experimentais: **I**) Controle Jovem; **II**) Jovem PTX; **III**) 4-PSQ NC Jovem; **IV**) 4-PSQ NC Velho; **V**) Controle Velho; **VI**) Velho PTX; **VII**) Jovem PTX + 4-PSQ NC; **VIII**) Velho PTX + 4-PSQ NC. No dia 0 (antes da exposição a qualquer agente químico), será avaliado o basal nociceptivo dos animais por meio de um analgesímetro digital e pelo teste da placa quente.

O protocolo de indução da neuropatia periférica foi realizada de acordo com o descrito por POLOMANO et al. (2001). 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 de glicose 5% (10 mL/kg, i.p.). No dia 5, após a confirmação da nocicepção induzida pelo PTX os animais dos grupos III, IV, VII e VIII receberam a administração da nanocápsula contendo 4-PSQ (4-PSQ NC) (1 mg/kg, por via intragástrica (i.g.)) e os animais dos grupos I, II, V e VI receberam a nanocápsula branca (10 mL/kg, i.g.). O tratamento com o 4-PSQ foi realizado a cada 48 horas, iniciando no dia 6 até o dia 18. A resposta nociceptiva foi avaliada nos dias 5, 9, 13 e 17 do protocolo experimental. 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 (analgesímetro digital *Von Frey*) conforme método descrito por ALEY; LEVINE (2002). 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 duas vias, seguida pelo teste de Tukey. Os resultados com $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, antes da administração do PTX, avaliou-se a resposta nociceptiva basal dos camundongos. Conforme ilustrado na Figura 2A, o envelhecimento *per se* reduziu o limiar de retirada da pata em resposta ao estímulo mecânico em camundongos envelhecidos em comparação com os animais jovens. Da mesma forma, os animais velhos demonstraram uma redução no tempo de latência em resposta ao estímulo térmico no teste da placa quente em relação aos animais jovens (Figura 2B). Esses dados revelam que o envelhecimento *per se* promove aumento nas sensibilidades mecânica e térmica.

No 5º dia, tanto os camundongos jovens quanto velhos, que receberam o PTX demonstraram uma diminuição rápida e duradoura da latência no teste de placa quente e no limiar de retirada da pata, indicando um aumento da sensibilidade ao estímulo térmico e mecânico, respectivamente. Um resultado importante demonstrado foi que os camundongos envelhecidos e tratados com PTX desenvolveram sensibilidade mecânica e térmica significativamente maior do que os camundongos jovens que receberam PTX.

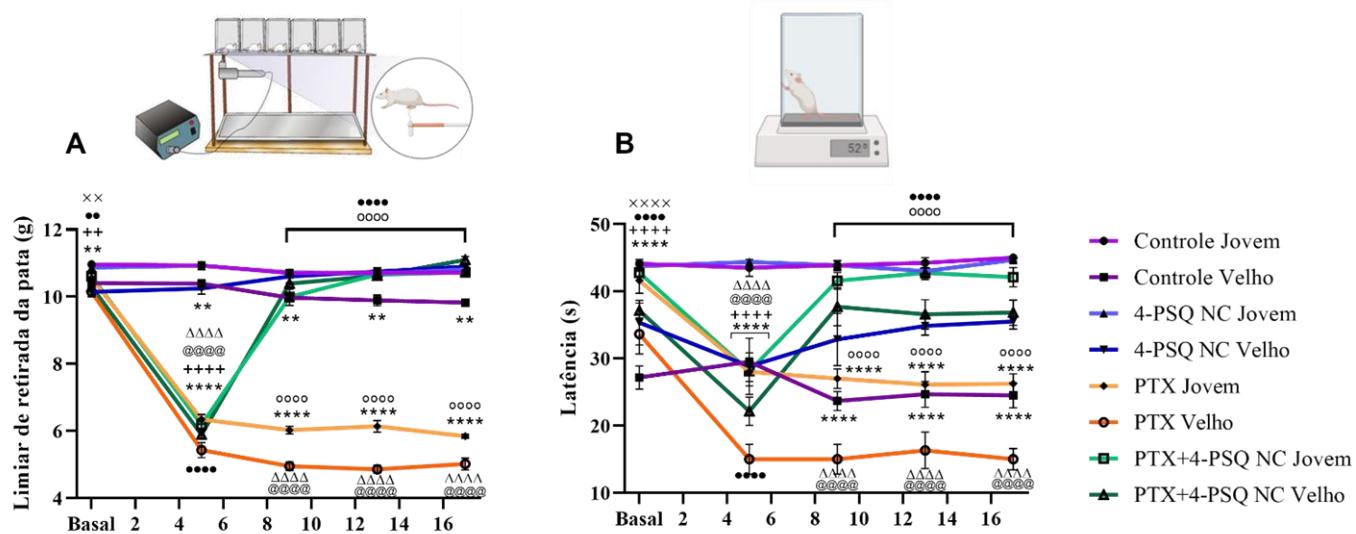


Figura 2. Efeito do tratamento em dias alternados com o 4-PSQ nanoencapsulado nas sensibilidades (A) mecânica e (B) térmica induzidas pelo paclitaxel (PTX) em camundongos jovens e velhos. (***) $P < 0,01$; (****) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo controle Jovem. (++) $P < 0,01$; (++++) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo 4-PSQ NC Jovem. (**) $P < 0,01$; (****) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo PTX Jovem. (xx) $P < 0,01$; (xxxx) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo PTX+4-PSQ NC Jovem. (@@@@) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo controle Velho. (ΔΔΔΔ) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo 4-PSQ NC Velho. (oooo) $P < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparado ao grupo PTX Velho.

Neste estudo, investigamos a ação da nanocápsula contendo 4-PSQ contra a neuropatia periférica induzida pelo PTX em camundongos jovens e velhos. Para avaliar o efeito de um tratamento repetido, 4-PSQ NC foi administrado a cada dois dias após o estabelecimento da sensibilidade mecânica e térmica (Dia 5). Aqui demonstramos que o tratamento intervalado com 4-PSQ NC (1 mg/kg, i.g.) foi capaz de aumentar o limiar de retirada da pata de camundongos jovens e envelhecidos (Figura 2A) expostos ao PTX (2 mg/kg, i.p.) quando comparado com o grupo controle (Jovem e Velho). Conforme ilustrado na Figura 2, o tratamento com o 4-PSQ NC também reverteu significativamente a diminuição da latência induzida por PTX em camundongos jovens e velhos (Figura 2B) quando comparados com o grupo controle (Jovem e Velho). Notavelmente, nossos resultados demonstram pela primeira vez que a administração intervalada com o 4-PSQ NC foi capaz de reverter a neuropatia periférica induzida pelo PTX. Diante dos resultados expostos, principalmente em relação a possibilidade de aumentar o intervalo de administração do 4-PSQ NC, o uso desse sistema nanoestruturado pode se tornar uma alternativa interessante que trará maior conforto aos pacientes idosos que são frequentemente polimedicados, e assim melhorar a qualidade de vida durante e após o tratamento oncológico.

4. CONCLUSÕES

Baseado nas evidências apresentadas nesse estudo, pode-se inferir que mecanismos relacionados ao envelhecimento aumentam as sensibilidades mecânica e térmica induzidas pelo PTX. Ademais, os achados deste estudo apoiam o uso do 4-PSQ NC como um promissor alvo para o tratamento da neuropatia periférica dolorosa induzida pelo PTX, especialmente em situações que a idade é um fator contribuinte na intensificação dessa condição dolorosa.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEY, K. O.; LEVINE, J. D. **Neuroscience**, v. 111, p. 389-397, 2002.
- BEARD, J. R.; OFFICER, A.; DE CARVALHO, I. A.; SADANA, R.; POT, A. M.; MICHEL, J. P.; CHATTERJI, S. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. **The Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2145-2154, 2016.
- BIDVE, P.; PRAJAPATI, N.; TEKADE, R.; TIWARI, V. Emerging role of nanomedicine in the treatment of neuropathic pain. **Journal of Drug Targeting**, v. 28, n. 1, p. 11-22, 2020.
- CHEN, J.; JIN, T.; ZHANG, H. Nanotechnology in chronic pain relief. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, p. 682, 2020.
- COLLOCA, L.; LUDMAN, T.; BOUHASSIRA, D.; BARON, R.; YARNITSKY, D.; RAJA, S. N. Neuropathic pain. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, n. 1, p. 1-19, 2017.
- DAVIS, M.P.; SRIVASTAVA, M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. **Drugs & aging**, v. 20, n. 1, p. 23-57, 2003.
- DUARTE, L. F. B.; BARBOSA, E. S.; OLIVEIRA, R. L.; PINZ, M. P.; GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; ALVES, D. A simple method for the synthesis of 4-arylselenyl-7-chloroquinolines used as in vitro acetylcholinesterase inhibitors and in vivo memory improvement. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 33, p. 3319-3322, 2017.
- IBGE, IBGE Indicadores. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. **Rio de Janeiro**, 2019.
- PINZ, M.; REIS, A. S.; DUARTE, V.; DA ROCHA, M. J.; GOLDANI, B. S.; ALVES, D.; 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.
- POLOMANO, R.; MANNES, A.; BENNETT, G. painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. **Pain**, v. 94, n. 3, p. 293-304, 2001.
- REIS, A. S.; MARTINS, C. C.; DA MOTTA, K. P.; PALTIAN, J. J.; WILHELM, E. A. Interface of Aging and Acute Peripheral Neuropathy Induced by Oxaliplatin in Mice: Target-Directed Approaches for Na⁺, K⁺-ATPase, Oxidative Stress, and 7-Chloro-4-(phenylselanyl) quinoline Therapy. **Molecular neurobiology**, p. 1-15, 2022.
- REIS, A. S.; PALTIAN, J. J.; DOMINGUES, W. B.; NOVO, D. L.; COSTA, G. P.; ALVES, D.; 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**, v. 57, n. 12, p. 5219-5234, 2020.
- SARI, M. H. M.; FERREIRA, L. M.; ZBOROWSKI, V. A.; ARAUJO, P. C. O.; CERVI, V. F.; BRÜNING, C. A.; NOGUEIRA, C. W. p, p'-Methoxyl-diphenyl diselenide-loaded polymeric nanocapsules are chemically stable and do not induce toxicity in mice. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 117, p. 39-48, 2017.
- STAROBOVA, H.; VETTER, I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 10, p. 174, 2017.
- SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.
- WEAVER, B. A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. **Molecular biology of the cell**, v. 25, n. 18, p. 2677-2681, 2014.
- WOOLFE, GAND. The evaluation of the analgesic actions of pethidine hydrochloride (Demerol). **J Pharmacol Exp Ther**, v. 80, p. 300-307, 1944.