

EFEITO DA 4-AMINO-3-(FENILSELANIL)BENZENOSULFONAMIDA NA NEUROPATIA PERIFÉRICA AGUDA INDUZIDA PELA OXALIPLATINA EM RATOS

VANESSA M. E. DA ROCHA¹; BRIANA B. LEMOS²; ARIANA SILVEIRA LIMA³;
DIEGO ALVES⁴; ANGÉLICA S. REIS⁵; ETHEL A. WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – vnsmacedo@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – brianabarros18@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – arianallima@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – dsalves@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)) – ge_schiavon@hotmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – ethelwilhelm@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica, um efeito adverso comum resultante do uso de diversos fármacos quimioterápicos, representa uma das principais fontes de dor para sobreviventes do câncer (NICCHETTI et al., 2019). Em 2020, o câncer colorretal foi responsável por mais de 1,88 milhão de novos casos e 915.880 mortes, classificando-o como o terceiro câncer mais diagnosticado em todo o mundo e o segundo em mortalidade (SUNG et al., 2021). Além disso, o câncer colorretal é a principal causa de morte por câncer em mulheres (FITZMAURICE et al., 2017). A oxaliplatina (OXA), um medicamento quimioterápico derivado da platina, é frequentemente prescrito para o tratamento desse câncer. No entanto, a OXA pode causar efeitos adversos, com destaque para a neuropatia periférica (NICCHETTI et al., 2019).

De fato, a neuropatia periférica induzida pelo tratamento com a OXA surge como a principal toxicidade limitante da dose. Os pacientes que desenvolvem esse efeito adverso, frequentemente experimentam sintomas típicos de dor neuropática, incluindo dormência, formigamento e sensação de queimação das mãos e pés. Além disso, estes podem apresentar hipersensibilidade a estímulos mecânicos e térmicos. Essa condição compromete consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a adesão ao tratamento quimioterápico (BAKOGEOORGOS; GEORGOULIAS, 2017; CALLS et al., 2020; STAFF et al., 2019).

A neurotoxicidade periférica causada pela OXA pode se manifestar primeiramente como uma neuropatia periférica aguda, que inicia horas após as primeiras infusões do quimioterápico. Os principais sintomas clínicos dessa neuropatia aguda estão relacionados à sensibilidade severa ao frio, afetando cerca de 85–95% dos pacientes em tratamento com a OXA (KANG et al., 2021; STAROBOVA; VETTER, 2017).

Nesse contexto, a Duloxetina tem sido sugerida pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica como um fármaco em potencial para o tratamento da neuropatia periférica induzida por quimioterápicos. No entanto, embora haja relatos de diversos fármacos com potencial para tratar de forma eficaz e segura a neuropatia periférica induzida pela OXA em pesquisas básicas, poucos medicamentos demonstraram evidências suficientes em estudos clínicos (KAWASHIRI et al., 2021). Isso ressalta a necessidade contínua de buscar novas terapias (KAWASHIRI et al., 2021).

Nesse sentido, destaca-se a 4-amino-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida (4-APSB) que tem sido objeto de investigação em nosso grupo de pesquisa. De fato,



estudos conduzidos por SACRAMENTO et al. (2022) demonstraram que esse composto possui ação antioxidante e, em doses relativamente baixas, exerce efeito antinociceptivo, tanto a nível central quanto periférico, em modelos experimentais de nocicepção aguda, e ação antiedematogênica. Portanto, considerando o promissor efeito antinociceptivo agudo da 4-APSB, o objetivo deste estudo pré-clínico foi investigar o impacto do composto 4-APSB na neuropatia periférica aguda induzida pela OXA.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (CEEA4506-2017). Para este trabalho foram utilizados ratos Wistar fêmeas, adultos provenientes do Biotério Central da UFPel. O composto 4-APSB (Figura 1) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da UFPel, de acordo com SACRAMENTO et al. (2022).

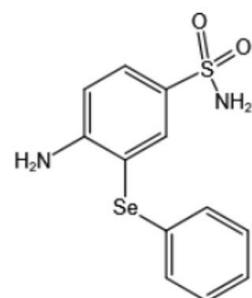


Figura 1. Estrutura química do composto 4-amino-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida (4-APSB).

A indução da neuropatia periférica pela OXA foi realizada de acordo com o protocolo experimental descrito por KAWASHIRI et al. (2012). Os animais foram divididos aleatoriamente em cinco grupos experimentais (9 animais/grupo): **i)** Controle, **ii)** 4-APSB, **iii)** OXA, **iv)** OXA + 4-APSB, e **v)** OXA + DULOXETINA. Nos dias 1 e 2, os animais dos grupos OXA, OXA + 4-APSB e o grupo OXA + DULOXETINA receberam OXA (4 mg/kg) pela via intraperitoneal (i.p), enquanto que os animais do grupo Controle e 4-APSB receberam seu veículo (solução de glicose a 5%, 10 mL/kg, i.p). No dia 2 do protocolo experimental, 0,5 h após a administração de OXA, os animais dos grupos OXA + 4-APSB e 4-APSB receberam uma única administração de 4-APSB (1 mg/kg) pela via intragástrica (i.g) e os animais do grupo OXA+DULOXETINA receberam Duloxetina (30 mg/kg, i.g), enquanto os animais do grupo Controle e OXA receberam seu veículo (óleo de canola, 10 mL/kg, i.g). As sensibilidades mecânica e térmica foram avaliadas antes (valores basais) e 0,5 h após o tratamento com 4-APSB e Duloxetina a fim de determinar o limiar de sensibilidade dos animais. A avaliação da sensibilidade mecânica foi determinada com um analgesímetro digital conforme descrito por ALAMRI et al. (2018). A sensibilidade térmica foi determinada no teste da placa fria de acordo com método descrito por RUAN et al. (2018) com adaptações. 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

Os resultados ilustrados na Figura 2 (A-C) demonstraram que o tratamento com a OXA induziu hipersensibilidade mecânica e térmica nos animais, resultando em um aumento de 37% da hiperalgesia mecânica, acompanhado de um aumento de 200% na sensibilidade ao frio (número total de reações), quando comparados ao grupo Controle. Esse resultado referente ao aumento da sensibilidade ao frio corrobora a principal característica clínica de neuropatia periférica aguda induzida pela OXA (KANG et al., 2021).

Por outro lado, os animais tratados com o composto 4-APSB (1 mg/kg) e com a Duloxetina (30 mg/kg), utilizado como fármaco de referência, demonstraram uma redução de 31% e 46%, respectivamente, na hiperalgesia mecânica induzida pelo tratamento com a OXA e uma redução na sensibilidade térmica de 60 % e 86%, respectivamente, quando comparados ao grupo OXA. Além disso, o tratamento com o composto 4-APSB (1 mg/kg) ou Duloxetina (30 mg/kg) não alterou a atividade locomotora e exploratória dos animais (dados não apresentados). Somando-se a isso, o 4-APSB apresentou efeitos semelhantes à Duloxetina e, portanto, pode ser considerado um protótipo promissor na busca por uma alternativa segura e eficaz para o tratamento da neuropatia periférica aguda induzida pela OXA.

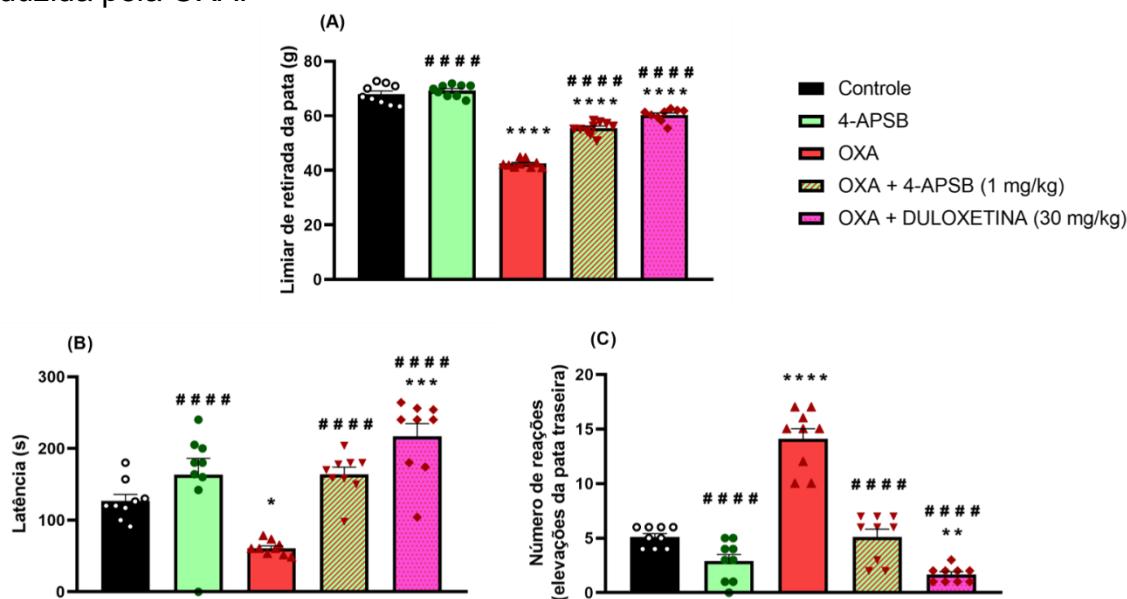


Figura 2. Efeito do tratamento com o composto 4-APSB (1 mg/kg) na sensibilidade mecânica (A) e sensibilidade térmica: primeira reação ao estímulo térmico (B) e número total de reações ao estímulo térmico (C), em um modelo de neuropatia periférica induzida pela OXA em ratos *Wistar* fêmeas. Os asteriscos indicam níveis de significância quando comparados ao grupo controle (**) $p < 0,01$; (***) $p < 0,001$ e (****) $p < 0,0001$. (# # # #) $p < 0,0001$ indicam níveis de significância quando comparados ao grupo OXA. ANOVA de única via seguido pelo teste de Tukey.

4. CONCLUSÕES

Tendo em vista as evidências apresentadas neste estudo, pode-se concluir que a OXA causou neuropatia periférica aguda, uma vez que aumentou a

sensibilidade mecânica e térmica de ratos Wistar fêmeas. Ainda, a 4-APSB (1 mg/kg) foi capaz de reverter o aumento das sensibilidades mecânica e térmica causado pela OXA. Sendo assim, a 4-APSB apresenta-se como uma molécula promissora na busca por novas terapias para o tratamento da neuropatia periférica induzida pela OXA. Efetivamente, mais estudos são necessários para compreender os mecanismos envolvidos no efeito farmacológico da 4-APSB.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAMRI, F. F. et al. Applicability of the grip strength and automated von Frey tactile sensitivity tests in the mouse photothrombotic model of stroke. **Behavioural Brain Research**, v. 336, p. 250–255, jan. 2018.
- BAKOGEOORGOS, M.; GEORGOULIAS, V. Risk-reduction and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 17, n. 11, p. 1045–1060, 2 nov. 2017.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018.
- CALLS, A. et al. Pathogenesis of platinum-induced peripheral neurotoxicity: Insights from preclinical studies. **Experimental Neurology**, v. 325, p. 113141, mar. 2020.
- FITZMAURICE, C. et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 4, p. 524, 1 abr. 2017.
- KANG, L. et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 9, p. 3269–3282, 30 set. 2021.
- KAWASHIRI, T. et al. L Type Ca 2+ Channel Blockers Prevent Oxaliplatin-Induced Cold Hyperalgesia and TRPM8 Overexpression in Rats. **Molecular Pain**, v. 8, p. 1744-8069-8-7, 1 jan. 2012.
- KAWASHIRI, T. et al. Therapeutic Agents for Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy; Experimental and Clinical Evidence. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1393, 30 jan. 2021.
- NICHETTI, F. et al. Is a pharmacogenomic panel useful to estimate the risk of oxaliplatin-related neurotoxicity in colorectal cancer patients? **The Pharmacogenomics Journal**, v. 19, n. 5, p. 465–472, 4 out. 2019.
- RUAN, Y. et al. An effective and concise device for detecting cold allodynia in mice. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 14002, 18 set. 2018.
- SACRAMENTO, M. et al. Synthesis and Evaluation of Antioxidant, Anti-Edematogenic and Antinociceptive Properties of Selenium-Sulfa Compounds. **ChemMedChem**, v. 17, n. 4, 16 fev. 2022.
- STAFF, N. P. et al. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 24, n. S2, 24 out. 2019.
- STAROBOVA, H.; VETTER, I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 10, 31 maio 2017.
- SUNG, H. et al. 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, 4 maio 2021.