

O PAPEL DA OBESIDADE NA DOR NEUROPÁTICA INDUZIDA PELA OXALIPLATINA EM RATOS: INVESTIGAÇÃO DE UMA ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

Briana Barros Lemos¹; João Henrique Gomes de Lima Lacerda², Guilhermina Ribeiro Alt³, Allya Larroza Muhammad Eid⁴, Diego Alves⁵, Ethel Antunes Wilhelm⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – brianabarro18@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – qui.joaolacerda@outlook.com

³Universidade Federal de Pelotas – guilherminaralt@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – allya.larroza@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – dsalves@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica é um efeito adverso primordialmente induzido por diversos fármacos quimioterápicos e representa a principal fonte de dor em indivíduos sobreviventes do câncer (NICHETTI et al., 2019). O câncer, um desafio de saúde pública de magnitude global, continua a aumentar em incidência ano após ano, sendo o câncer colorretal um dos tipos mais frequentes, contribuindo significativamente para a morbidade e mortalidade por câncer (KOCARNIK 2022). A oxaliplatina (OXA) é frequentemente empregada nos regimes terapêuticos para combater o câncer colorretal, entretanto, é notória a associação entre a administração deste agente e o desenvolvimento da neuropatia periférica (NICHETTI et al., 2019). Essa condição dolorosa exerce um impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes e pode comprometer a adesão ao tratamento e sua eficácia.

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) está se tornando mais comum à medida que a incidência do câncer e a sobrevivência dos pacientes aumentam. A NPIQ pode levar à redução da dose da quimioterapia ou até mesmo à interrupção do tratamento, além de diminuir significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Ela é a principal causa de dor persistente em sobreviventes do câncer (IBRAHIM e EHRLICH, 2020). Destaca-se ainda que, além do aumento na incidência do câncer, a prevalência da obesidade tem aumentado em todo o mundo nas últimas cinco décadas, alcançando níveis pandêmicos (JAACKS et al., 2019).

Características dos pacientes, comorbidades e estilo de vida têm sido cada vez mais apontados como potenciais fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento da NPIQ (TIMMINS et al., 2022). Em particular, condições associadas à síndrome metabólica têm surgido como candidatas prováveis como fatores de risco (BLÜHER, 2019). A obesidade é a condição mais comum associada à síndrome metabólica, atingindo níveis pandêmicos. Além disso, evidências fortes sugerem que a obesidade comórbida é comum em pessoas que sofrem de dor crônica, e as queixas de dor são frequentes em indivíduos obesos. De fato, correlações entre a gravidade dos sintomas de dor crônica e o índice de massa corporal (IMC) têm sido investigadas (CHIN et al., 2020; OKIFUJI e HARE, 2015).

Apesar da prevalência persistente da NPIQ e do seu impacto, há uma escassez de prevenção e tratamento eficazes. Atualmente, a modificação da dose é a única estratégia recomendada disponível para mitigar a NPIQ (LOPRINZI et al., 2020). Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa tem estudado as

propriedades da 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ), que tem se mostrado uma droga multi alvo com diversas ações biológicas (VOGT et al., 2018; DA MOTTA et al., 2021). A 4-PSQ é promissora no tratamento das toxicidades associadas ao uso de OXA, especialmente a neurotoxicidade causada pela OXA (REIS et al., 2022). Além disso, a 4-PSQ melhorou parâmetros relacionados à obesidade hipotalâmica, bem como às comorbidades associadas, em ratos obesos, por meio da indução neonatal de glutamato monossódico (GMS) (RODRIGUES et al., 2021).

Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar o impacto da obesidade na dor neuropática induzida pela OXA e a ação terapêutica da 4-PSQ.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram aprovados e conduzidos de acordo com as normas da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) (CEUA 23110.019074/2022-91). Foram utilizados ratos Wistar machos e fêmeas, provenientes do Biotério Central da UFPel. O composto 4-PSQ (Figura 1A) foi sintetizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL) da UFPel (DUARTE et al. 2017).

No dia do nascimento os animais foram divididos inicialmente em 2 grupos: I-GMS: ratos que receberam injeção subcutânea de GMS (4 g/Kg por dia) e II-Controle: ratos que receberam solução salina 0,9 % (1mL/Kg). As injeções foram realizadas do quinto ao décimo quarto dia após o nascimento. Os ratos foram desmamados no 21º dia após o nascimento. No 59º dia de vida, o índice de Lee dos animais foi calculado, utilizando-se a medida naso-anal (cm) e o peso (g) (índice de Lee= $\sqrt[3]{(\text{Peso corporal(g)})/\text{medida naso-anal (cm)}}$). Os animais induzidos com GMS apresentaram valores de índice de Lee maiores do que 0,3 e foram assim considerados obesos. Após a confirmação da obesidade, os animais foram avaliados quanto a sensibilidade mecânica. No 60º dia após o nascimento, os animais foram subdivididos em 5 grupos: I-Controle; II- GMS; III-OXA; IV-GMS + OXA; V-GMS+OXA+4-PSQ. Nos dias 60 e 62 os animais receberam administração de oxaliplatina (10 mg/ Kg,i.p). O composto 4-PSQ (1 mg/Kg) ou o veículo (óleo de canola, 1mL/Kg) foram administrados pela via intragástrica (i.g.) do dia 62 ao 74. Entre os dias 60 e 74 os animais foram avaliados quanto a sensibilidade mecânica. A sensibilidade mecânica foi avaliada por meio de um estesiômetro eletrônico conforme o método previamente descrito por ALEY; LEVINE (2002).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O índice de Lee é demonstrado na Figura 1B. Os ratos que receberam injeções neonatais de GMS apresentaram índice de Lee superior a 0,3 no dia 59 após o nascimento, sendo estatisticamente diferente do grupo controle e considerados obesos. Ainda, os ratos machos tiveram um índice de Lee estatisticamente maior de que ratos fêmeas, e de fato a administração de GMS causa obesidade, com diferenças associadas ao sexo, mais grave em ratos machos (RUDYK et al. 2018).

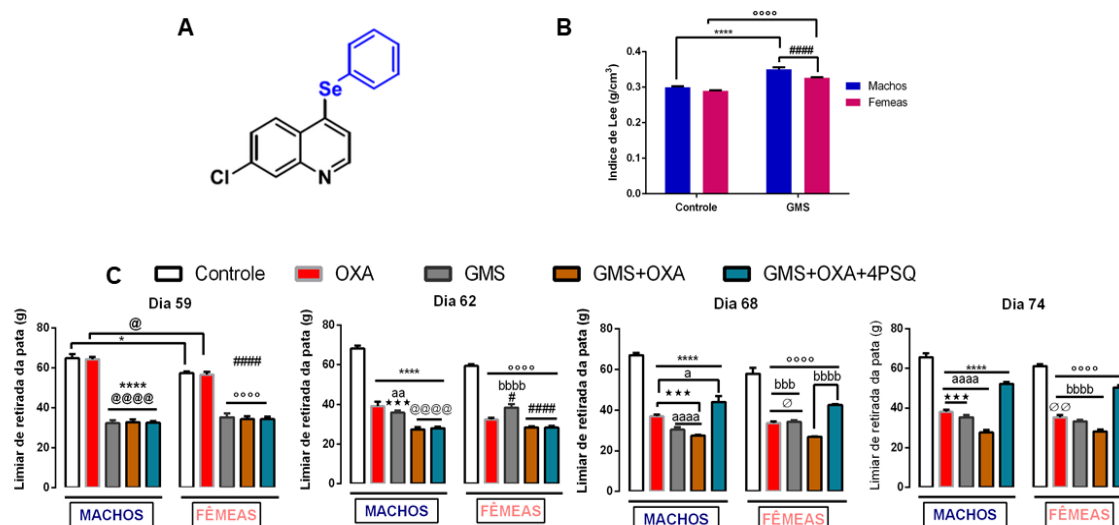


Figura 1. (A) Estrutura química do composto 4-PSQ; (B) Efeitos da administração de glutamato monossódico (GMS) no índice de Lee de ratos machos e fêmeas; (C) Efeito do tratamento com o composto 4-PSQ na sensibilidade mecânica em ratos machos e fêmeas obesos (GMS), induzidos com oxaliplatina (OXA). (*) $P < 0,05$ e (****) $P < 0,0001$ quando comparado ao grupo Controle machos; (@) $P < 0,05$ e (@@@@) $P < 0,0001$ quando comparado ao grupo OXA machos; (★★★) $P < 0,001$ quando comparado ao grupo GMS+OXA machos; (a) $P < 0,05$, (aa) $P < 0,01$ e (aaaa) $P < 0,0001$ quando comparado ao grupo GMS+OXA+4-PSQ machos; (°°°°) $P < 0,0001$ quando comparado ao grupo controle fêmeas; (#) $P < 0,05$ e (####) $P < 0,0001$ quando comparado ao grupo OXA fêmeas; (Ø) $P < 0,05$ e (ØØ) $P < 0,01$ quando comparado ao grupo GMS+OXA fêmeas; (bbb) $P < 0,001$ e (bbbb) $P < 0,0001$ quando comparado ao grupo GMS+OXA+4-PSQ fêmeas. (ANOVA de duas vias seguido pelos teste de Tukey's).

Na figura 1C é demonstrado a sensibilidade mecânica dos animais, a partir do dia 59 após o nascimento, onde os animais já estão obesos mas ainda não receberam a administração de OXA. No dia 59, os animais obesos induzidos com GMS apresentaram uma diminuição no limiar de retirada da pata, indicando um aumento da sensibilidade ao estímulo mecânico, quando comparados ao grupo controle. Ainda, as fêmeas controle apresentaram uma maior sensibilidade mecânica quando comparadas aos animais machos controle, entretanto, o mesmo não foi observado no grupo de animais obesos.

Nos dias 62, 68 e 74, os animais obesos que foram expostos à OXA (grupo GMS+OXA) apresentaram um aumento significativo na sensibilidade ao estímulo mecânico. Esses dados sugerem que a obesidade pode atuar como um fator agravante, frente a neuropatia periférica induzida pela OXA. Juntamente a esse achado, o composto 4-PSQ mostrou-se uma alternativa para o tratamento, uma vez que nos dias 68 e 74 os animais do grupo GMS+OXA+4-PSQ tiveram um aumento no limiar de retirada de pata, sendo significativamente diferentes dos animais do grupo GMS+OXA.

4. CONCLUSÕES

Baseado nas evidências apresentadas nesse estudo pode-se inferir que mecanismos relacionados à obesidade aumentam a sensibilidade mecânica induzida pela OXA em camundongos. Além disso, podemos concluir que o composto 4-PSQ é promissor para o tratamento da neuropatia periférica dolorosa

induzida por OXA, especialmente em situações em que a obesidade é um fator agravante dessa condição.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NICHETTI, F.; FALVELLA, F.S.; MICELI, R.; CHELI, S.; GAETANO, R.; FUCÀ, G.; INFANTE, G.; MARTINETTI, A.; ANTONIOTTI, C.; FALCONE, A.; DI BARTOLOMEO, M.; CREMOLINI, C.; de BRAUD, F.; PIETRANTONIO, F. Is a pharmacogenomic panel useful to estimate the risk of oxaliplatin-related neurotoxicity in colorectal cancer patients?. NICHETTI, Federico 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, 2019.
- KOCARNIK, J.M. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. **JAMA oncology**, v. 8, n. 3, p. 420-444, 2022.
- JAACKS, L.M.; VANDEVIJVERE, S.; PAN, A.; MCGOWAN, C.J.; WALLACE, C.; IMAMURA, F.; MOZAFFARIAN, D.; SWINBURN, B.; EZZATI, M. The obesity transition: stages of the global epidemic. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 7, n. 3, p. 231-240, 2019.
- TIMMINS, H.C.; MIZRAHI, D.; LI, T.; KIEMAN, M.C.; GOLDSTEIN, D.; PAR, S.B. Metabolic and lifestyle risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in taxane and platinum-treated patients: a systematic review. **Journal of Cancer Survivorship**, p. 1-15, 2021.
- IBRAHIM, E.Y.; EHRLICH, B.E. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 145, p. 102831, 2020.
- BLÜHER, Matthias. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288-298, 2019.
- CHIN, S.H.; HUANG, W. L.; AKTER, S.; BINKS, M. Obesity and pain: a systematic review. **International journal of obesity**, v. 44, n. 5, p. 969-979, 2020.
- LOPRINZI, C.L.; LACCHETTI, C.; BLEEKER, J.; CAVALETTI, G.; CHAUHAN, C.; HERTZ, D.L.; KELLEY, M.R.; HERSHMAN, D.L. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 28, p. 3325-3348, 2020.
- DUARTE, L.F.B.; BARBOSA, E.S.; OLIVEIRA, R.L.; PINZ, M.P.; GODOI, B.; SCHUMACHER, R.F.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A.; 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, p.3319–3322, 2017.
- 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.
- RUDYK, M.P.; POZUR, V.V.; VOIEIKOVA, D.O et al. Sex-based differences in phagocyte metabolic profile in rats with monosodium glutamate-induced obesity. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 5419, 2018.
- DA MOTTA, Ketlyn P. et al. 7-Chloro-4-(phenylselanyl) quinoline reduces renal oxidative stress induced by oxaliplatin in mice. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 99, n. 10, p. 1102-1111, 2021.
- REIS, Angélica S. et al. 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.
- VOGT, Ane G. et al. Organoselenium group is critical for antioxidant activity of 7-chloro-4-phenylselanyl-quinoline. **Chemico-Biological Interactions**, v. 282, p. 7-12, 2018.
- RODRIGUES, Karline C. et al. The neurotherapeutic role of a selenium-functionalized quinoline in hypothalamic obese rats. **Psychopharmacology**, v. 238, p. 1937-1951, 2021.