

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA 4-AMINO-3-(FENILSELANIL) BENZENOSULFONAMIDA EM UM MODELO PRÉ-CLÍNICO DE DOR ONCOLÓGICA

VANESSA M.E. DA ROCHA¹; ANA PAULA B. WILLE²; ROBERTO B. DE MORAIS³; DIEGO ALVES⁴; ANGÉLICA S. REIS⁵; ETHEL A. WILHELM⁶

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

²Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – ana_paulabonatowille@outlook.com

³Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – robertomorais500@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 dor oncológica é amplamente reconhecida como uma emergência médica global devido a sua alta incidência, complexidade fisiopatológica e escassez de tratamentos eficazes (PAICE, 2019). Essa dor pode resultar da pressão exercida pelo tumor, hipersensibilização imunológica e do tratamento quimioterápico (GALLAWAY et al., 2020; PAICE, 2019). Nesse contexto, a oxaliplatina (OXA) é um quimioterápico amplamente utilizado no tratamento do câncer colorretal, que está entre os três tipos de câncer mais comuns em ambos os sexos e é o segundo em termos de mortalidade. Apesar de sua contribuição significativa para o aumento das taxas de sobrevivência, a OXA também apresenta um importante efeito colateral: sua neurotoxicidade, que frequentemente causa dor neuropática (CAVALETTI e MAMMIROLI, 2020; MCQUADE et al., 2018; NICETTI et al., 2019; STAROBOVA e VETTER, 2017).

A dor associada ao câncer colorretal e seus tratamentos, como o uso de oxaliplatina, representa um desafio clínico importante, exigindo terapias mais eficazes para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Nesse cenário, destaca-se a 4-amino-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida (4-APSB), uma molécula investigada por nosso grupo de pesquisa por sua ação antioxidante e efeitos antinociceptivos, tanto centrais quanto periféricos, em doses baixas (SACRAMENTO et al., 2022). Dado o potencial promissor da 4-APSB no controle da dor, o presente estudo pré-clínico tem como objetivo explorar sua eficácia terapêutica em um modelo de dor oncológica induzida pela combinação de câncer colorretal e tratamento com a OXA em camundongos.

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 camundongos 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).

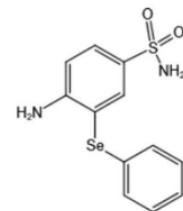


Figura 1. Estrutura química do composto 4-amino-3-(fenilselanil)benzenosulfonamida (4-APSB).

Inicialmente, os animais foram divididos aleatoriamente em seis grupos experimentais: I) Controle, II) Câncer, III) OXA, IV) Câncer + OXA, V) Câncer + 4-APSB e VI) Câncer + OXA + 4-APSB. Nos grupos II, IV, V e VI, a indução do câncer colorretal foi realizada por meio de administração semanal de 1,2-dimetilhidrazina (DMH) subcutânea (3,7 mg/mL, 15 µg de DMH por grama de peso corporal) por doze semanas (GURLEY et al., 2015).

Após as doze semanas, nos dias 1 e 3 do protocolo experimental, a oxaliplatina (OXA, 10 mg/kg) foi administrada por via intraperitoneal (i.p.) nos grupos III, IV e VI. Os grupos I, II e V receberam solução de glicose a 5% (veículo) também por via i.p. No quarto dia, o composto 4-APSB (1 mg/kg) foi administrado por via intragástrica (i.g.) aos grupos V e VI, enquanto os grupos I, II, III e IV receberam óleo de canola (10 mL/kg) por via i.g.

As sensibilidades mecânica e térmica foram avaliadas antes da indução do câncer e/ou da administração de OXA (valores basais) e nos dias 1, 4, 8 e 12, para determinar o limiar de sensibilidade dos animais. A sensibilidade mecânica foi mensurada com um analgesímetro digital, conforme descrito por ALAMRI et al. (2018), e a sensibilidade térmica com o teste da placa quente, conforme WOOLFE e MACDONALD (1944). Vinte e quatro horas após o último tratamento, os animais foram submetidos à eutanásia por meio de anestesia com sobredose de isoflurano (Figura 2).

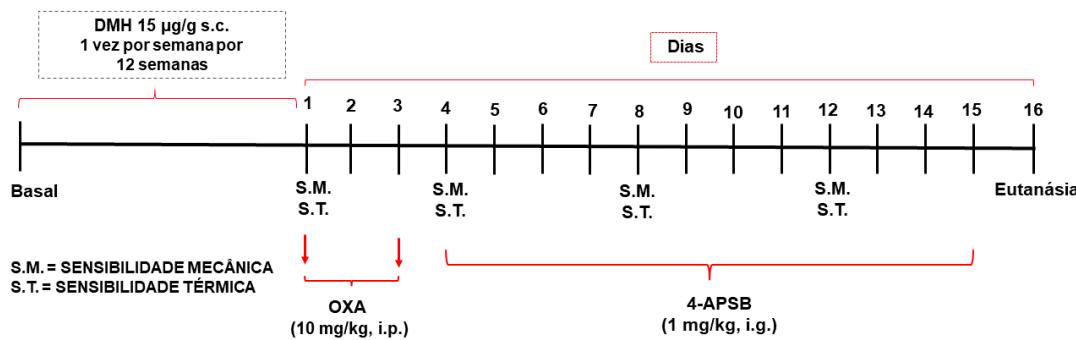


Figura 2. Desenho experimental

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como mostrado nas Figuras 3A e 3B, no primeiro dia após as 12 semanas de indução do câncer, todos os grupos experimentais que receberam a indução apresentaram hipersensibilidade mecânica e térmica em comparação ao grupo controle, indicando que a indução do câncer provocou uma resposta nociceptiva

aumentada. Além disso, no quarto dia após o tratamento com a OXA, a hipersensibilidade mecânica e térmica foi mais acentuada nos grupos que receberam OXA, indicando que a combinação do câncer com o tratamento quimioterápico exacerbou a resposta nociceptiva nos animais quando comparados aos animais que receberam apenas a indução de câncer, sugerindo um possível efeito sinérgico entre o crescimento tumoral e os mecanismos de neurotoxicidade induzidos pelo quimioterápico oxaliplatina.

Por outro lado, os animais tratados diariamente com o composto 4-APSB (1 mg/Kg) apresentaram uma redução significativa na hipersensibilidade tanto mecânica quanto térmica, causada pela indução do câncer e pela combinação do câncer com o tratamento com a OXA. Isso faz do composto 4-APSB um candidato promissor para o tratamento da dor associada ao câncer e à quimioterapia.

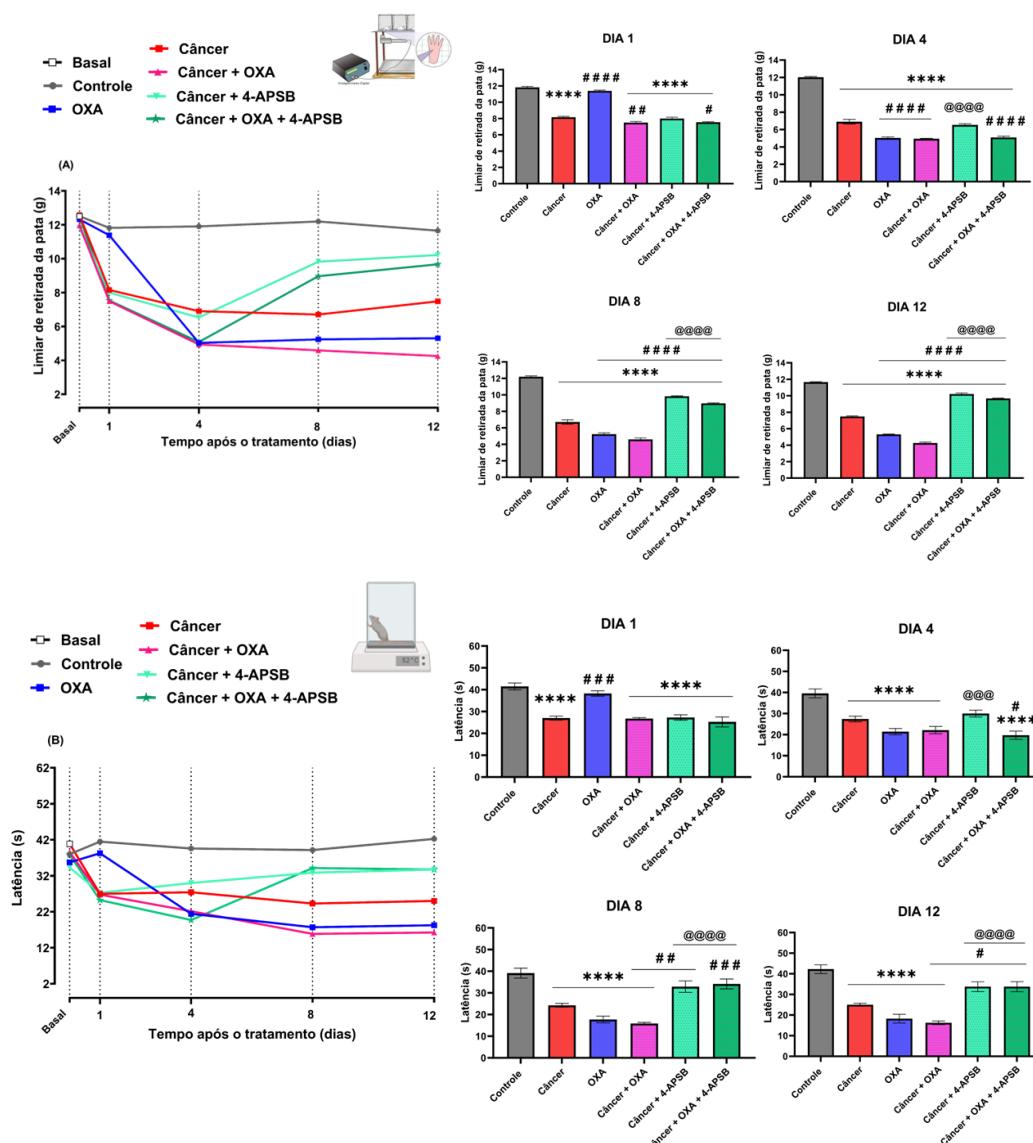


Figura 3. Efeito do tratamento com o 4-APSB (1 mg/kg) na sensibilidade mecânica (A) e sensibilidade térmica (B) em um modelo de dor oncológica em camundongos. $p < 0,001$ e (****) $p < 0,0001$ denota níveis de significância quando comparados ao grupo controle. (#) $p < 0,05$ (# #) $p < 0,01$; (# #) $p < 0,001$ (# # #) $p < 0,0001$ denotam níveis de significância quando comparados ao grupo Câncer.

(@ @ @ @) $p < 0,0001$ denotam níveis de significância quando comparados ao grupo Câncer + OXA. ANOVA de única via seguido pelo teste de Tukey.

4. CONCLUSÕES

Tendo em vista as evidências apresentadas neste estudo, conclui-se que a indução do câncer provoca um aumento significativo da resposta nociceptiva em camundongos, e o tratamento com oxaliplatina exacerba essa hipersensibilidade. No entanto, o tratamento com o composto 4-APSB demonstrou-se eficaz na redução desses efeitos, destacando seu potencial terapêutico no controle da dor oncológica. Para tanto, estudos adicionais são essenciais para elucidar os mecanismos subjacentes ao efeito farmacológico do 4-APSB.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAMRI, Faisal 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, 2018.
- CAVALETTI, Guido; MARMIROLI, Paola. Management of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy. *Cancers*, v. 12, n. 6, p. 1370, 2020.
- GALLAWAY, M. Shayne et al. Peer reviewed: pain among cancer survivors. *Preventing Chronic Disease*, v. 17, 2020.
- GURLEY, Kay E.; MOSER, Russell D.; KEMP, Christopher J. Induction of colon cancer in mice with 1,2-dimethylhydrazine. *Cold Spring Harbor Protocols*, v. 2015, n. 9, p. pdb. prot077453, 2015.
- MCQUADE, Rachel M. et al. Oxaliplatin-induced enteric neuronal loss and intestinal dysfunction is prevented by co-treatment with BGP-15. *British Journal of Pharmacology*, v. 175, n. 4, p. 656-677, 2018.
- 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.
- PAICE, Judith A. Pain in cancer survivors: how to manage. *Current Treatment Options in Oncology*, v. 20, n. 6, p. 48, 2019.
- SACRAMENTO, Manoela et al. Synthesis and evaluation of antioxidant, anti-edematogenic and antinociceptive properties of selenium-sulfa compounds. *ChemMedChem*, v. 17, n. 4, p. e202100507, 2022.
- STAROBOVA, Hana; VETTER, Irina. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 10, p. 174, 2017.
- WOOLFE, GAND; 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.