

AÇÃO PROTETORA DO 7- CLORO-4-(FENILSELANIL)-QUINOLINA EM RATOS IDOSOS COM COMPORTAMENTOS ANSIOSOS E DÉFICIT COGNITIVO INDUZIDOS POR OXALIPLATINA

EDUARDA M. FLOR¹; ANGÉLICA S. REIS²; LETICIA F. MOURA³; RHAYANE TAVARES⁴; DIÉSSICA P. DALENOGARE⁵, ETHEL A. WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – eduarda.mussoif@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – ge_schiavon@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – leticia.fmoura@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – rhyanebuchhorn@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – diessicapdalenogare@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

A quimioterapia transformou significativamente o tratamento do câncer, melhorando as taxas de sobrevivência e os resultados por meio de avanços no tratamento precoce. No entanto, esses benefícios estão frequentemente atrelados a severos efeitos adversos (BASCH et al., 2023; ORIVE et al., 2022;). Entre esses efeitos, destacam-se os prejuízos cognitivos, que afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes. A neurotoxicidade induzida por quimioterapia, incluindo prejuízo cognitivo e comportamentos ansiosos, representa um desafio significativo dentro da oncologia, especialmente em pacientes idosos, que são mais vulneráveis devido ao declínio neural associado ao envelhecimento (CAVALETTI and MARMIROLI, 2020; PILLERON et al., 2021).

A oxaliplatina (OXA), é um agente quimioterápico à base de platina amplamente utilizado no tratamento do câncer colorretal. Seu uso está fortemente associado a efeitos neurotóxicos, como comportamentos ansiosos, déficits de memória e disfunções neurológicas, os quais são especialmente preocupantes em idosos, população que representa uma parte significativa de pacientes em tratamento com a OXA (CAVALETTI and MARMIROLI, 2020; PILLERON et al., 2021).

Os mecanismos de toxicidade da OXA ainda demandam mais investigação, mas sabe-se que o estresse oxidativo, a neuroinflamação e as alterações nos neurotransmissores são fatores contribuintes (CAVALETTI and MARMIROLI, 2020; REIS et al., 2020b). Os impactos causados pela OXA nessas vias de sinalização destacam a necessidade de estratégias neuroprotetoras a fim de atenuar os efeitos adversos do tratamento somado ao processo natural e degenerativo do envelhecimento.

Desta forma, alguns compostos antioxidantes surgiram como candidatos promissores para atenuar os efeitos neurotóxicos relacionados à OXA. Os principais mecanismos de compostos antioxidantes estão ligados a modulação das vias de inflamação e efeitos protetores contra o estresse oxidativo. Dentre os diferentes compostos, destaca-se o 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ) (Figura 1), com atividade antioxidante significativa e propriedades neuroprotetoras (REIS et al., 2020b; VOGT et al., 2018).

Neste estudo, foram investigados os efeitos protetores do 4-PSQ nos danos causados pela neurotoxicidade induzida por OXA em ratos idosos, com foco em sua capacidade de minimizar comportamentos do tipo ansioso e prejuízos cognitivos. Este estudo busca contribuir com novas abordagens sobre a interação entre os efeitos tóxicos da quimioterapia e o envelhecimento, abrindo caminhos

para estratégias que promovam melhor qualidade de vida, especialmente a pacientes idosos em tratamento com OXA.

2. METODOLOGIA

Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com as normas da Comissão de Ética em Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (CEUA 4506-2017; 016013/2024-34). Foram utilizados ratos Wistar machos, adultos (2 meses) e idosos (20 meses). Nesse estudo os ratos foram divididos entre quatro grupos experimentais ($n = 10$ animais/grupo): I) ratos jovens; II) ratos idosos; III) idosos + OXA e IV) idosos + OXA + 4-PSQ. Do dia 1 ao 5, os animais dos grupos I e II receberam uma administração de solução de glicose a 5% (10 mL kg^{-1}) pela via intraperitoneal, enquanto os animais dos grupos III e IV receberam uma dose de OXA (2 mg kg^{-1} , i.p.). No dia 5, 30 minutos após o tratamento com OXA, e até o dia 14, os ratos dos grupos I, II e III foram tratados com óleo de canola (10 mL kg^{-1} , i.g.), enquanto os ratos do grupo IV receberam a administração de 4-PSQ (5 mg kg^{-1} , via intra gástrica). No dia 9, os animais foram submetidos aos testes comportamentais de memória de curto prazo e, no dia 10, à avaliação da memória de longo prazo, ambos realizados de acordo com a metodologia descrita por Stangherlin et al. (2009). Ainda no dia 9, foi conduzido o teste de campo aberto, segundo Walsh e Cummins (1976), para avaliar o comportamento locomotor e exploratório. Posteriormente, no 12º dia do protocolo, o comportamento ansioso foi analisado por meio do teste do labirinto em cruz elevada, descrito por Pellow et al. (1985). No dia 15, os animais foram eutanasiados por sobredose do anestésico isoflurano.

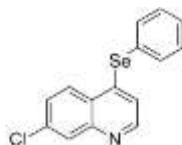


Figura 1. Estrutura química do composto 7-cloro-4-(fenilselanil)quinolina (4-PSQ)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi demonstrado, através desse estudo, os efeitos benéficos do 4-PSQ na neurotoxicidade induzida pela OXA em ratos idosos. Os resultados indicam, que a administração da OXA exacerbou comportamentos do tipo ansioso e trouxe um declínio cognitivo principalmente quando associado ao envelhecimento. O tratamento com o 4-PSQ não promoveu alterações significativas nos parâmetros locomotores e exploratórios no teste de campo aberto (Figura 2). Tanto o número de elevações (Figura 2A) quanto o número de cruzamentos (Figura 2B) não foram afetados pela administração de OXA ou 4-PSQ.

Avaliação dos domínios locomotor e exploratório

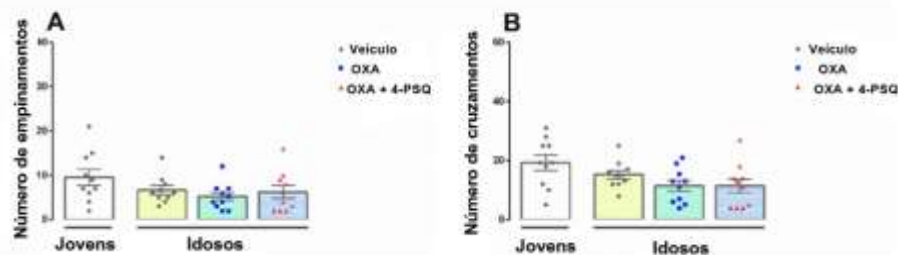


Figura 2. Efeito terapêutico do 4-PSQ na neurotoxicidade induzida por OXA e sua interação com o envelhecimento. (A) número de cruzamentos e (B) número de elevações no teste de campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de 10 ratos em cada grupo. () $P < 0,05$, () $P < 0,01$ e (*) $P < 0,0001$ denotam níveis de significância quando comparados com o grupo Jovens; (#) $P < 0,05$, (##) $P < 0,01$, (###) $P < 0,001$ e (####) $P < 0,0001$ denotam níveis de significância quando comparados com o grupo Idosos; (+++) $P < 0,001$ e (++++) $P < 0,0001$ denotam níveis de significância quando comparados com o grupo Idosos + OXA (ANOVA uma via seguido de teste de Tukey).

A análise comportamental no teste de reconhecimento de objeto (Figura 3) revelou que a OXA comprometeu tanto a memória de curto (Figura 3A) quanto de longo prazo (Figura 3B), com acentuada redução na preferência exploratória por objetos novos. Por outro lado, o tratamento com o 4-PSQ restaurou o declínio cognitivo, elevando significativamente os índices de exploração. Esses achados indicam que o 4-PSQ atenua os déficits cognitivos induzidos por OXA, reforçando seu potencial terapêutico.

No teste do labirinto em cruz elevada (Figura 3), a OXA reduziu de forma significativa a porcentagem de entradas (Figura 3C) e o tempo gasto nos braços abertos (3D), além de diminuir o número de mergulhos (3E), evidenciando um comportamento do tipo ansioso em animais idosos. Já o tratamento com 4-PSQ reverteu esse quadro, aumentando significativamente os parâmetros de exploração do teste utilizado, o que sugere um efeito ansiolítico e potencial neuroprotetor.

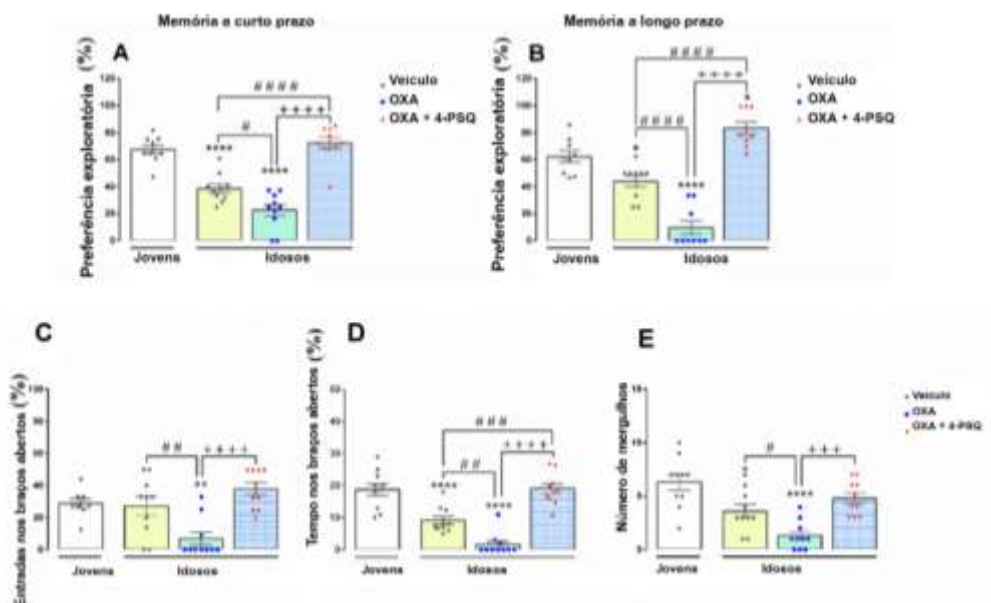


Figura 3. Efeito terapêutico do 4-PSQ na neurotoxicidade induzida por OXA e sua interação com o envelhecimento. (A) Preferência exploratória na memória a curto

prazo e (B) preferência exploratória na memória a longo prazo no teste de reconhecimento de objeto. (C) Porcentagem de entradas nos braços abertos, (D) porcentagem de tempo gasto nos braços abertos e (E) número de mergulhos no labirinto em cruz elevada. Cada coluna representa a média \pm erro padrão da média (E.P.M.) de 10 ratos em cada grupo. (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; e (***) $p < 0,0001$ denotam níveis de significância quando comparados ao grupo Jovens; (#) $p < 0,05$, (##) $p < 0,01$ e (###) $p < 0,001$ denotam níveis de significância quando comparados ao grupo Idosos; (+++) $p < 0,001$ e (+++++) $p < 0,0001$ denotam níveis de significância quando comparados ao grupo Idosos+OXA. (ANOVA uma via seguido de teste de Tukey). A correlação de Pearson (r) e o valor de P foram usados para verificar a correlação entre os dados.

4. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos indicam que a administração da OXA exacerbou comportamentos do tipo ansioso e o declínio cognitivo tipicamente associados ao envelhecimento. Baseado nas evidências apresentadas neste estudo, pode-se sugerir que o 4-PSQ é uma molécula em potencial para o tratamento dos sintomas do tipo ansioso e déficit cognitivo consequentes do tratamento com a OXA em ratos idosos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASCH, E., et al., 2023. Patient-Reported Outcomes during and after Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer in the PROSPECT Trial (Alliance N1048). **Journal of Clinical Oncology** 41, 3724–3734.

CAVALETTI, G., Marmioli, P., 2020. Management of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy. **Cancers (Basel)**.

ORIVE, M., et al. 2022. Anxiety, depression, health-related quality of life, and mortality among colorectal patients: 5-year follow-up. **Supportive Care in Cancer** 30, 7943–7954.

PILLERON, S., et al , 2021. Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. **International Journal of Cancer** 148, 601–608

REIS, A.S., et al. 2020 Pharmacological modulation of Na⁺, K⁺-ATPase as a potential target for OXA-induced neurotoxicity: Correlation between anxiety and cognitive decline and beneficial effects of 7-chloro-4- (phenylselenanyl) quinoline. **Brain Research Bulletin** 162, 282–290.

REIS, A.S., et al., 2024. Platinum Deposition in the Central Nervous System: A Novel Insight into Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy in Young and Old Mice. **Molecular Neurobiology**.

VOGT, A.G., et al. 2018. Organoselenium group is critical for antioxidant activity of 7-chloro-4 phenylselenyl-quinoline. **Chemico Biological Interactions** 282, 7–12.