

Universidade Federal do Ceará
Unidade Multiusuário NPDM

**ESTUDO DA TOXICIDADE GASTROINTESTINAL E DA NEUROPATIA
SENSITIVA PERIFÉRICA EM CAMUNDONGOS INJETADOS COM A
ASSOCIAÇÃO DE IRINOTECANO E PACLITAXEL**

1. Informações do Projeto

Proponente: ROBERTO CÉSAR PEREIRA LIMA JÚNIOR

CPF: 87277123387

Comitê de Ética: CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

2. Descrição

Um dos grandes desafios em torno da terapia anticâncer é anular a toxicidade. Nesse contexto, pode-se citar as duas principais toxicidades enfatizadas na pesquisa: mucosites gastrintestinais e a neuropatia sensitiva periférica. Mucosite é o termo que descreve as alterações causadas pelos antineoplásicos nas mucosas, podendo acometer o Trato Gastrointestinal (TGI) de maneira global ou localizada (mucosite oral ou mucosa intestinal) provocando dor abdominal, náuseas, vômitos, úlceras e diarreia, este último é o sintoma mais marcante da mucosite em esquemas com Irinotecano. A neuropatia aguda manifesta-se na forma de atralgias e mialgias, e vem sendo denominada de síndrome aguda associada ao paclitaxel. Acredita-se a lesão aguda do Paclitaxel possa derivar dos seus efeitos sobre receptores TLR-4, mimetizando os efeitos do LPS (lipopolissacarídeos) sobre esses receptores. Estudos demonstram que o paclitaxel é capaz de aumentar a produção de citocinas como TNF e IL-1 mimetizando eventos que ocorrem durante a dor inflamatória. Considerando que a mucosite do irinotecano é decorrente do bloqueio de receptores TLR4 e a neuropatia induzida pelo paclitaxel depende da ativação desses receptores, a combinação dos antineoplásicos irinotecano e paclitaxel tem a capacidade de neutralizar as toxicidades um do outro. O objetivo é avaliar o perfil de toxicidade decorrente da associação do irinotecano com paclitaxel. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso Animal (número de aprovação 8664300919). Serão utilizados camundongos do tipo C57/BL com peso entre 18 e 22 gramas (n=6/grupo) com um total de 4 grupos incluindo salina, irinotecano, paclitaxel e combinado. A indução da mucosite intestinal ocorrerá por injeção via i.p. de irinotecano na dose de 75 mg/kg, ou salina (5 mL/kg), uma injeção por dia, no total de 4 administrações (dias 1, 2, 3 e 4). Será feita a avaliação ponderal diária dos animais, avaliação do grau de diarreia no qual serão atribuídos escores (0,1,2,3) de acordo com o grau de severidade da diarreia, será feito a contagem de leucócitos, dosagem de TNF α , IL-1 e KC através do método de ELISA. Dosagem de IL-8 e iNOS por imunohistoquímica e análise histopatológica pelo método H&E, onde também serão atribuídos escores (0,1,2,3,4) de acordo com a quantidade de perdas de arquitetura da mucosa, vilosidades e criptas intestinais. A indução da neuropatia sensitiva periférica será com injeções via i.p. de paclitaxel na dose de 8 mg/kg uma vez ao dia em dias alternados no total de 4 injeções (dias 0, 2, 4 e 6). Os parâmetros avaliados serão de Hiperalgisia (com VonFrey), coleta da medula espinhal lombar e gânglio da raiz dorsal para imunofluorescência e imunofluorescência para c-Fos e ATF-3. Os resultados serão expressos como média \pm E.P.M (variáveis com distribuição normal) ou pela mediana [mínimo-máximo] (variáveis sem distribuição normal), sendo as diferenças consideradas estatisticamente significativas quando $P < 0,05$. Todas as análises serão feitas utilizando o software GraphPad Prism 6.0.

3. Justificativa de Uso

Uma das metodologias empregadas no trabalho será a imunofluorescência em tecido nervoso. Assim, para viabilizar a realização das fotos das lâminas de imunofluorescência, será necessário a utilização dos equipamentos Cytation e microscópio confocal.

4. Participantes do Projeto

Participante 1

Nome: Roberto Cesar Pereira Lima-Júnior

Email: robertocesarpjr@gmail.com

Participante 2

Nome: Bruna Bezerra Torquato

Email: brunabtorquato@outlook.com

Participante 3

Nome: Anamaria Falcão Pereira

Email: anamaria.falcao@hotmail.com