

**Universidade Federal do Ceará**  
**Unidade Multiusuário NPDM**

**ESTUDO DOS MECANISMOS DE LESÃO POR EXTRAVASAMENTO  
DE VINOURELBINA EM RATOS.**

**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**

Na Oncologia, o termo "extravasamento" é usado para designar a administração não intencional de drogas quimioterápicas vesicantes fora do sistema venoso. As reações cutâneas mais graves devem-se ao extravasamento de fármacos vesicantes no tecido vizinho à veia puncionada. As reações imediatas do extravasamento destacam-se pela queimação, desconforto local, eritema e reações sistêmicas. As reações tardias se caracterizam principalmente por dor, edema, endurecimento, ulceração, vesículas, necrose tecidual secundária ao extravasamento, celulite e inflamação. A vinorelbina, um alcaloide da vinca sintetizado pela primeira vez em 1978 possui um amplo espectro de atividade antitumoral e atualmente é amplamente utilizado principalmente no tratamento de carcinoma de pulmão de células não pequenas e câncer de mama. Quando a infusão de vinorelbina é mais longa, a incidência de toxicidade dermatológica aumenta como demonstrou Gilbar e Carrington em 2006 ao estudar a incidência de extravasamento por alcaloides da vinca. Portanto, esse estudo visa analisar os mecanismos que levam ao desenvolvimento de lesão por extravasamento após a injeção intraperitoneal e intradérmica de vinorelbina em camundongos. Métodos: A lesão por extravasamento será induzida em ratos machos (Wistar, *Rattus norvegicus*) pesando entre 180 e 200 g através de injeção intradérmica (ID) de vinorelbina nas doses de 0,03, 0,1, 0,3 ou 1 mg/50 uL/sítio de injeção. Os animais serão sacrificados após 2, 4, 8 e 16 h e terão amostras de tecido analisadas quanto à intensidade das lesões: 0 (ausência), 1 (leve), 2 (moderado) a 3 (intenso), permeabilidade vascular pela técnica do extravasamento do Azul de Evans (25 mg/kg, ev, 1 hora antes do sacrifício), análises macroscópica e histopatológica. Posteriormente será feita a análise por imunohistoquímica de TNF-alfa, iNOS e COX-2. A análise do rolamento e migração dos neutrófilos será feita pela técnica de indução de inflamação após injeção de vinorelbina intraperitoneal (IP) e a partir do exsudato peritoneal será feito a contagem em contador automático e diferenciação de células inflamatórias pelo método May-Grünwald-Giemsa (Rosenfeld). A técnica de microscopia intravital será utilizada para observar a dinâmica de recrutamento dos neutrófilos, determinar o número de leucócitos rolando e aderidos ao longo do endotélio venular e 30 minutos após a depleção das células residentes a migração leucocitária será determinada por contagem celular. Uma porção do tecido do dorso dos animais ou do lavado peritoneal será coletada para analisar a atividade da mieloperoxidase (MPO) através da técnica descrita por Bradley et al. (1982). Para a dosagem de citocinas, amostras de tecidos ou lavado peritoneal serão coletados e processados como descrito por SAFIEH-GARABEDIAN et al. (1995). A detecção de citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 e KC será determinada por ELISA, como descrito em CUNHA et al., 1993. A análise estatística entre os grupos será realizada empregando o teste t de Student ou Mann-Whitney. As diferenças serão consideradas estatisticamente significativas quando  $P < 0,05$ . Para a realização dos testes estatísticos será utilizado o Software GraphPad Prism®, versão 5.0.

### **3. Justificativa de Uso**

Uma das metodologias empregadas no trabalho para a avaliação do dano tissular é a análise histopatológica. Para tanto, se faz necessária a utilização do laboratório de histopatologia da Unidade Multiusuário do NPDM para inclusão e corte de amostras tecido epidérmico.

### **4. Participantes do Projeto**

#### **Participante 1**

Nome: Lízias Cláudia Sampaio Quintela

Email: lizias.sampaio@gmail.com

#### **Participante 2**

Nome: Ana Maria Falcão

Email: anamariafp0507@gmail.com

#### **Participante 3**

Nome: Lucas Conceição Gama

Email: lucas\_gama101@hotmail.com