EFEITOS DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO SECO DE FLORES DE TAGETES ERECTA L. NA NEUROPATIA INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICO

Carlos Rafael Vaz, Larissa Benvenutti, Lilia Maria dos Santos Nascimento, Keyla Furtado, Julia Novak Baumgart, Paulo Matheus Nilz, Nara Lins Meira Quintao, Jose Roberto Santin

Área: Fitoquímica, Biotecnologia e Farmacologia de Plantas Medicinais

Introdução: A Tagetes erecta L. é uma espécie nativa do México, amplamente distribuída pelo mundo e conhecida popularmente como cravo-de-defunto. É usada como fonte de corantes naturais e produtos bioativos (1) e é utilizada popularmente para tratar distúrbios gastrointestinais, hipertensão, afecções renais, cicatrização de feridas, processos inflamatórios de pele e reumatismo (2). Estudos fitoquímicos preliminares detectaram nessa espécie a presença de carotenoides, flavonoides e ácido salicílico (3). A presença da luteína como um dos compostos majoritários do extrato pode influenciar nos seus efeitos biológicos, uma vez que dados da literatura demonstram seus efeitos em reduzir a ativação da via do NF-¿B bem como de espécies reativas de oxigênio, bem como os polifenóis também presentes na planta exercem efeitos protetores contra os danos induzidos por radicais livres em ensaios in vitro (4; 5). Os mecanismos acima descritos estão fortemente envolvidos na neuropatia induzida pelo quimioterápico paclitaxel. O paclitaxel é utilizado para o tratamento de diversos tipos de tumores sólidos (6). Porém, devido à sua seletividade limitada, seu uso está associado à neurotoxicidade que pode afetar tanto o sistema nervoso periférico quanto o sistema nervoso central (7). O paclitaxel (PTX) causa neuropatia por causar estabilização de microtúbulos, comprometendo o funcionamento neuronal e, com isso, levando ao estresse celular com danos mitocondriais, desmielinização, e alteração na expressão de receptores e canais iônicos (8). Diante desse contexto, o extrato de flores de T. erecta possui potencial para o tratamento ou prevenção dessa condição.
Objetivos: Investigar o efeito do extrato das flores de T. erecta sobre a hipersensibilidade mecânica de animais tratados com paclitaxel.
Metodologia: A avaliação da viabilidade de células de melanoma murinho B16F10 in vitro foi realizada para verificar a existência de uma possível interferência do extrato de T. erecta (1, 10 ou 100 µg/ml) sobre o efeito citotóxico do paclitaxel. A viabilidade celular foi avaliada através dos ensaios de MTT e vermelho neutro 24 horas após os tratamentos. Para a realização dos experimentos de avaliação da dor induzida por paclitaxel, camundongos C57BL6 Black (fornecidos pelo Biotério da Universidade do Vale do Itajaí com parecer de aprovação do CEUA n. 016-21) foram divididos em 5 (n=6 por grupo): grupo veículo, grupo controle (tratado com paclitaxel, 2 mg/kg por cinco dias consecutivos) (8), e grupos T. erecta (animais tratados com doses de 30, 100 ou 300 mg/kg do extrato, uma vez ao dia, concomitante ao tratamento com paclitaxel). Os grupos tratados com o extrato receberam tratamento prévio por cinco dias antes da primeira administração do paclitaxel até o 27º dia do experimento. A avaliação da hipersensibilidade foi feita utilizando o monofilamento de von frey (9).
Resultados: O tratamento com o extrato das flores de T. erecta nas concentrações de

1, 10 ou 100 µg/mL não reduziu a viabilidade celular de células de melanoma murino B16F10. Quando incubado isoladamente, o paclitaxel (10 µg/mL) reduziu a viabilidade das células B16F10 a valores semelhantes ao controle positivo de citotoxidade, DMSO (10%). Com a coadministração do extrato com o paclitaxel observa-se a redução da viabilidade das células de modo semelhante ao paclitaxel sozinho, concluindo que o extrato não interfere na citotoxicidade do paclitaxel. O tratamento prévio com o extrato de flores de T. erecta na dose de 30 mg/kg não foi eficaz para reverter o quadro de hipersensibilidade mecânica nas patas dos camundongos após o tratamento com paclitaxel. Já as doses de 100 ou 300 mg/kg do extrato foram capazes de retardar o surgimento de hipersensibilidade mecânica induzida por paclitaxel, apesar dela ter se instalado após a interrupção do tratamento.

Considerações finais: Os dados obtidos demonstram que o extrato hidroalcoólico seco das flores de T. erecta não interferiu no efeito citotóxico do paclitaxel e que os tratamentos prévios com extrato foram capazes de diminuir a hipersensibilidade mecânica de camundongos submetidos ao modelo de neuropatia periférica induzida pelo paclitaxel.

Financiamento ou apoio: CAPES, FAPESC, UNIVALI, INOVAMED.

Referências

1) PICCAGLIA, R.; MAROTTI, M.; GRANDI, S. Lutein and lutein ester contente in diferent types of Tagetes patula and T. erecta. Industrial Crops And Products, 1998. 2) MOLLIK, A. H. et al. A Comparative Analysis of Medicinal Plants Used by Folk Medicinal Healers in Three Districts of Bangladesh and Inquiry as to Mode of Selection of Medicinal Plants. Ethnobotany Journal. Bangladesh, 2010. 3) DEVIKA, R.; KOILPILLAI, J. Column Chromatographic Separation of Bioactive Compounds from Tagetes Erecta Linn. International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research, 2015. 4) KAULMANN, A.; BOHN, T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress—implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. Nutrition Research, 2014. 5) KIM, J.; CHA, Y. N.; SURH, Y. J. A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (Nrf2) in inflammatory disorders. Mutation Research/Fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis, 2010. 6) FARRAR, M. C.; JACOBS, T. F. Paclitaxel In StatPearls. StatPerals Publishing, 2022. 7) STAFF, N. P. et al. Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems. Experimental Neurology, 2020. 8) COSTA, R. et al. Taxane-induced neurotoxicity: pathophysiology and therapeutic perspectives. British Journal Of Pharmacology, 2020. 9) COBOS, E. J.; et al. Inflammation-induced decrease in voluntary wheel running in mice: a nonreflexive test for evaluating inflammatory pain and analgesia. Pain, 2012.