

RESUMO EXPANDIDO - INICIAÇÃO CIENTÍFICA

MEMÓRIA ESPACIAL EM RATOS TRATADOS COM CISPLATINA: PAPEL DA TIAMINA PIROFOSFATO E DO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE (HIIT)

Alane Carine Dos Santos Pinto Souza (lanesansouza@gmail.com)

Guilherme Da Silva Oliveira (guisomtc@gmail.com)

Gledison De Almeida Queiroz (queirozgedison@gmail.com)

Beatriz Anjos (anjosdeoliveirabeatriz@gmail.com)

Liliany Souza De Brito Amaral (liliany.amaral@gmail.com)

Patrícia Da Silva Oliveira (patriciaso@ufba.br)

MEMÓRIA ESPACIAL EM RATOS TRATADOS COM CISPLATINA: PAPEL DA TIAMINA PIROFOSFATO E DO TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE (HIIT)

Alane Carine dos Santos Pinto Souza¹ - lanesansouza@gmail.com; Guilherme da Silva Oliveira¹ - guisomtc@gmail.com; Gledison de Almeida Queiroz¹ - queirozgedison@gmail.com; Beatriz Anjos¹ - anjosdeoliveirabeatriz@gmail.com; co-orientação: - Liliany Souza de Brito Amaral¹ - liliany.amaral@gmail.com; Orientação: Patrícia da Silva Oliveira¹ - patriciaso@ufba.br

¹Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia - Rua Hormindo Barros, 58, Candeias - Vitória da Conquista, Bahia, 45029-094, Brazil

RESUMO

Os quimioterápicos são amplamente utilizados no tratamento do câncer, destacando-se a cisplatina (CP), empregada em neoplasias como câncer de cabeça e pescoço, pulmão, colorretal e ovariano. Apesar de sua eficácia antitumoral, esse fármaco pode causar efeitos adversos importantes, especialmente neurotoxicidade, associada a prejuízos cognitivos. Um dos mecanismos envolvidos é a inibição da conversão da tiamina (vitamina B1) em sua forma ativa, a tiamina pirofosfato (TPP), essencial para o metabolismo energético e o equilíbrio oxidativo celular. Diante disso, este estudo avaliou a memória espacial em ratos Wistar tratados com cisplatina, investigando o potencial neuroprotetor da suplementação com TPP associada ao treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT). Foram utilizados 53 ratos Wistar, distribuídos em quatro grupos: CP sedentário, CP+TPP sedentário, CP+HIIT e CP+HIIT+TPP. O protocolo experimental consistiu em oito semanas de treinamento HIIT, seguidas da administração de cisplatina, associada ou não à suplementação com TPP. A memória espacial foi avaliada utilizando o Labirinto Aquático de Morris (LAM), considerando latência de escape, distância percorrida e tempo de permanência no quadrante alvo. Os resultados indicam que o HIIT exerceu efeito neuroprotetor significativo, enquanto a TPP isolada não apresentou efeito protetor a curto prazo, mas potencializou os efeitos do HIIT a longo prazo, sugerindo uma abordagem promissora para reduzir danos neurológicos induzidos pela cisplatina.

INTRODUÇÃO

O câncer constitui um importante problema de saúde pública mundial e seu tratamento frequentemente envolve o uso de quimioterápicos. Entre eles, destaca-se a cisplatina, um composto amplamente utilizado no tratamento de neoplasias como câncer de pulmão, ovário, cabeça e pescoço e colorretal. Apesar de sua eficácia antitumoral, esse fármaco apresenta efeitos adversos relevantes, incluindo nefrotoxicidade, ototoxicidade e, sobretudo, neurotoxicidade. Nesse contexto, o problema de pesquisa relaciona-se aos prejuízos cognitivos decorrentes da toxicidade neural induzida pela cisplatina, que pode comprometer estruturas do sistema nervoso central responsáveis pela memória, atenção e aprendizagem, estando associada ao aumento do estresse oxidativo, inflamação e disfunções celulares (Elmorsy et al., 2024).

Estudos indicam que a cisplatina pode interferir na conversão da tiamina (vitamina B1) em sua forma ativa, a TPP, essencial para o metabolismo energético neuronal e para o equilíbrio oxidativo celular. Nesse sentido, a suplementação com TPP surge como uma possível estratégia para reduzir os danos neuronais induzidos pelo quimioterápico. Paralelamente, evidências apontam que o exercício físico, especialmente o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), pode exercer efeitos neuroprotetores, contribuindo para a melhora da função cognitiva e para a modulação de processos inflamatórios e oxidativos (Park et al., 2020; Lomeli et al., 2017; Dietrich et al., 2024).

Justifica-se, portanto, a investigação de estratégias capazes de minimizar os efeitos neurotóxicos da cisplatina. O objetivo geral deste estudo é avaliar a memória espacial em ratos Wistar tratados com cisplatina, submetidos à suplementação com TPP associada ao HIIT. Como objetivos específicos, busca-se analisar o desempenho dos animais nos testes de latência de escape, distância percorrida e tempo de permanência no quadrante-alvo no LAM, comparando os efeitos dos diferentes protocolos experimentais.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A cisplatina atua formando ligações com o DNA (Deoxyribonucleic acid) das células tumorais, impedindo sua replicação e induzindo morte celular. Contudo, esse mecanismo também pode afetar tecidos saudáveis, especialmente o sistema nervoso. Sua neurotoxicidade está associada ao aumento de espécies reativas de oxigênio, processos inflamatórios e danos neuronais, comprometendo o hipocampo, região fundamental para memória e aprendizagem. Nesse contexto, a TPP é essencial para o metabolismo energético neuronal e para a manutenção do equilíbrio oxidativo, sendo que sua redução pode agravar o estresse oxidativo e prejudicar a função neural.

O exercício físico, especialmente o HIIT, tem sido associado à modulação de processos neuroinflamatórios, aumento da plasticidade neural e estímulo da neurogênese hipocampal. Assim, a associação entre suplementação com TPP e exercício físico surge como estratégia promissora para reduzir déficits cognitivos relacionados ao tratamento com cisplatina.

METODOLOGIA

O estudo caracteriza-se como uma pesquisa experimental com abordagem quantitativa. Foram utilizados 53 ratos da linhagem Wistar, com

aproximadamente dez semanas de idade e peso entre 190 e 220 gramas, mantidos em condições controladas de temperatura e ciclo claro-escuro no biotério do Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia, divididos em quatro grupos experimentais: CP (cisplatina) sedentário; CP+TPP sedentário; CP+HIIT; e CP+HIIT+TPP.

Antes da indução da neurotoxicidade, os animais dos grupos CP+HIIT e CP+HIIT+TPP foram submetidos a um protocolo de treinamento físico em esteira rolante. Houve uma semana de aclimatação à esteira seguida por testes de esforço incremental, realizados em três sessões no início do protocolo e mais três sessões na fase intermediária, os quais definiram a intensidade individual de exercício. O protocolo de HIIT consiste em séries alternadas de corrida de alta intensidade e períodos de recuperação passiva, distribuídas em blocos semanais ao longo de oito semanas.

O aprendizado no LAM consistiu em 3 sessões de aquisição (3 tentativas por animal em cada sessão). Em cada tentativa o animal foi colocado em um tanque com a plataforma submersa no quadrante Q3; foram registrados os tempos(s) gastos por cada animal em cada tentativa (latência) e a distância percorrida para encontrar a plataforma. Os ratos dos grupos CP+TPP e CP+HIIT+TPP receberam injeções intraperitoneais de TPP (25mg/kg) diariamente, durante oito dias. A administração de cisplatina (CP, dose única de 5 mg/kg, i.p.) foi feita no segundo dia do esquema de TPP.

A memória espacial foi avaliada em dois momentos após a aplicação de CP: primeiro, em um teste de retenção em tentativa única realizado 1 dia após a administração de CP; segundo, em um teste comprobatório realizado 5 dias após a administração de CP, no qual a plataforma foi removida e foi avaliado o percentual de tempo gasto pelo animal no o quadrante-alvo - Q3).

Sete dias após a administração de CP foram coletadas amostras de sangue e urina para análise bioquímica; após a coleta, os animais foram eutanasiados para as coletas de tecidos e procedimentos finais.

Os vídeos obtidos a partir do LAM foram analisados utilizando o software LaVida, validado pelo grupo. Foram avaliados os efeitos dos tratamentos no aprendizado na memória utilizando ANOVA (Analysis of Variance) fatorial 2x2 e o efeito no aprendizado utilizando ANOVA fatorial 2x2 com medidas repetidas, assim como a interação entre os fatores. Foram considerados significativos resultados com $p < 0,05$. As análises foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 9.5.0.

Todos os procedimentos seguiram as normas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA Protocolo nº 125/2023) e foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da instituição.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação da memória espacial no LAM revelou que o HIIT exerceu efeito protetor significativo contra a neurotoxicidade induzida pela cisplatina. Na avaliação realizada 24 horas após a injeção, os animais submetidos ao HIIT apresentaram melhor desempenho em comparação aos grupos sedentários ($F(1,22)=5,12$; $p=0,034$). O TPP isolado não apresentou efeito protetor nesse período ($F(1,22)=0,0002$; $p=0,989$), e não houve interação significativa entre os fatores ($F(1,22)=0,0011$; $p=0,973$).

Na avaliação realizada sete dias após a administração de cisplatina, o HIIT manteve seu efeito protetor ($F(1,20)=4,95$; $p=0,038$), enquanto o TPP isolado permaneceu sem efeito significativo ($F(1,20)=1,57$; $p=0,224$). Contudo, observou-se interação significativa entre os fatores ($F(1,20)=20,07$; $p=0,0002$), sugerindo que, a longo prazo, a TPP potencializa o efeito neuroprotetor do treinamento físico. Esse achado é consistente com estudos que demonstram o papel do HIIT na modulação neuro-inflamatória e na neuroproteção hipocampal (Okamoto et al., 2021; Malheiro et al., 2024; Oliveira et al., 2023).

A ausência de efeito protetor isolado da TPP pode estar relacionada ao fato de que a suplementação foi iniciada antes da administração do quimioterápico, momento em que os animais provavelmente não apresentavam deficiência de tiamina. A deficiência de TPP tende a se instalar após a exposição à cisplatina, o que pode explicar a ausência de efeito a curto prazo e a potencialização tardia observada na interação com o HIIT. Estudos que avaliem a suplementação iniciada após a quimioterapia poderiam elucidar melhor esse mecanismo (Didem Onk et al., 2018; Cankara et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito neuroprotetor do HIIT e da suplementação com tiamina pirofosfato sobre a memória espacial de ratos Wistar submetidos à neurotoxicidade induzida pela cisplatina. Os resultados demonstraram que o HIIT exerceu efeito protetor significativo tanto a curto quanto a longo prazo, enquanto a TPP isolada não apresentou efeito protetor nos períodos avaliados. No entanto, a interação significativa entre os fatores a

longo prazo sugere que a TPP potencializa os efeitos neuroprotetores do treinamento físico, representando uma estratégia combinada promissora.

Esses achados contribuem para a compreensão dos mecanismos envolvidos na neuroproteção frente à quimioterapia e apontam para a relevância do exercício físico como intervenção não farmacológica no contexto oncológico. Como desdobramentos futuros, recomenda-se investigar o efeito da suplementação com TPP iniciada após a administração de cisplatina, quando a deficiência de tiamina já estaria instalada, bem como ampliar os estudos para modelos que incluam animais com neoplasias ativas, a fim de verificar se as intervenções não comprometem a eficácia antitumoral do quimioterápico.

REFERÊNCIAS

CANKARA, F. N. et al. Agomelatine confers neuroprotection against cisplatin-induced hippocampal neurotoxicity. *Metabolic Brain Disease*, v. 36, n. 2, p. 339–349, nov. 2020.

DIETRICH, J.; PARSONS, M. W.; SANTARNECCHI, E. Exploring novel therapeutic avenues for chemotherapy-related cognitive impairment. *Cancer Research*, v. 84, n. 13, p. 2041–2042, 24 abr. 2024.

ELMORSY, Elsayed A. et al. Advances in understanding cisplatin-induced toxicity: Molecular mechanisms and protective strategies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Amsterdam, v. 203, p. 106939, 1 dez. 2024. DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106939.

ONK, D. et al. The effect of thiamine and its metabolites on peripheral neuropathic pain induced by cisplatin in rats. *Experimental Animals*, v. 67, n. 2, p. 259–269, jan. 2018.

LOMELI, N. et al. Cisplatin induces BDNF downregulation in middle-aged female rat model while BDNF enhancement attenuates cisplatin neurotoxicity. *Experimental Neurology*, v. 375, p. 114717, 8 fev. 2024.

MALHEIRO, L. F. L. et al. High-intensity interval training alleviates liver inflammation by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway and M1/M2 macrophage balance in female rats with cisplatin hepatotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 733, p. 150712, dez. 2024.

OLIVEIRA, C. A. et al. Benefits of high-intensity interval training compared to continuous training to reduce apoptotic markers in female rats with cisplatin

nephrotoxicity: possible modulatory role of IL-11. *Apoptosis*, v. 28, n. 3–4, p. 566–575, 19 jan. 2023.

OKAMOTO, M. et al. High-intensity intermittent training enhances spatial memory and hipp

ocampal neurogenesis associated with BDNF signaling in rats. *Cerebral Cortex*, v. 31, n. 9, 13 mai. 2021.

Palavras-chave: cisplatina; neurotoxicidade; memória espacial; tiamina pirofosfato; hiit.