

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

# PROJETO DE PESQUISA

**ESTUDO DOS EFEITOS DO ÁCIDO VALPRÓICO E DA VITAMINA E NA TOXICIDADE INDUZIDA POR CISPLATINA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: ABORDAGEM COMPORTAMENTAL E NEUROQUIMICA.**

**MICHELE ALBUQUERQUE JALES DE CARVALHO**

**Orientadora: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles**

**Coorientadora: Profa. Dra. Juvenia Bezerra Fonteneles**

**FORTALEZA,**

**2016**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**PROJETO DE PESQUISA**

**ESTUDO DOS EFEITOS DO ÁCIDO VALPRÓICO E DA VITAMINA E NA TOXICIDADE INDUZIDA POR CISPLATINA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: ABORDAGEM COMPORTAMENTAL E NEUROQUIMICA**

RESUMO

A cisplatina é um fármaco quimioterápico anticâncer usado para tratamento de diversos tipos de câncer, porém causa sérios efeitos tóxicos, inclusive no SNC. O ácido valpróico é um fármaco antiepiléptico, utilizado na atualidade também como estabilizador de humor e estudos recentes apontam para suas propriedades neuroprotetoras. A vitamina E é um potente antioxidante que possui diversos efeitos benéficos ao organismo. O objetivo do estudo será avaliar os efeitos do ácido valpróico e da vitamina E na neurotoxicidade induzida por cisplatina. Será realizado tratamento de prevenção e reversão. Os animais serão tratados com cisplatina por cinco semanas consecutivas e será administrado 5mg/kg/semana. A prevenção será iniciada com a administração de ácido valproico (100mg/kg/dia) e/ou de vitamina E (50mg/kg/dia) sete dias antes de iniciar o tratamento com cisplatina. Na reversão o ácido valproico e a vitamina E serão iniciados na segunda semana de tratamento com cisplatina. Os testes comportamentais Campo aberto, NOR e Y maze serão realizados no inicio do tratamento, no sétimo dia do tratamento de prevenção e no final do tratamento. Em seguida os animais serão sacrificados, as áreas cerebrais: hipocampo, córtex pré-frontal e temporal serão dissecados para ánalise de EO (atividade da superóxido dismutase (SOD), dosagem de glutationa reduzida (GSH), determinação da peroxidação lipídica, nitrito e MPO), inflamatórios e antiinflamatórios (citocinas como IL-1β, TNFα; IL-10, TGFβ e o fator de transcrição NFkB) e de neuroplasticidade (dosagem do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e da glicogênio sintase quinase-3 β (GSK3β). Será realizado biomarcação por imunofluorêscencia dos marcadores GFAP e Fosfocreb, NFκB e NeuN e expressão gênica de iNOS e AchE por qPCR no hipocampo. A análise estatística será através ANOVA e teste de Student Newman Keuls. O critério de significância será p< 0,05