1. **INTRODUÇÃO**
   1. **Cisplatina**

A atividade anticancerígena da cisplatina foi descoberta de forma acidental. Em 1965, Rosenberg e colaboradores5 observaram a ação de complexos de platina sobre a indução do crescimento de filamentos em células bacterianas e verificaram que tais complexos inibiam a divisão celular (OZ et. al, 2015). A partir desta investigação, Rosenberg afirmou que tais complexos poderiam agir de maneira semelhante para inibir a divisão celular em células tumorais (SANTOS, 2008).

Em 1978, a cisplatina foi oficialmente aprovada como agente anti-câncer pela FDA (Food and Drug Adminstration) dos Estados Unidos e liberados para uso médico. Em 1979, a droga foi liberada no Reino Unido e no Canadá e, em seguida, no mundo todo, inclusive no Brasil, com os nomes de neoplatina e platinol. Clinicamente, a cisplatina era mais eficiente quando usada em combinação com outras drogas já conhecidas como a ciclofosfamida, a bleomicina, e a adriamicina, além de outras. Foi a primeira droga anti-tumoral descoberta que continha um metal. A nova droga se mostrou eficiente em tumores de testículos, ovário, endométrio, pescoço, cabeça, bexiga, pulmões, linfomas, mama, esôfago, estômago e leucemia (SANTOS, 2008).

A cisplatina se encontra em lugar de destaque, entre principais compostos utilizados na quimioterapia anticâncer, atualmente. Sua atividade terapêutica é para uma variedade de tumores como os de bexiga, esôfago, vesícula (avançado) e cabeça, sendo entre os agentes oncológicos o mais extensamente usado e eficaz contra o câncer metastático ovariano, metastático testícular e de pescoço, sendo também um importante coadjuvante no tratamento do câncer de pulmão (OZ et. al, 2015; OLIVEIRA, 2013; GOODSELL, 2006).

Embora o mecanismo de ação da cisplatina e da carboplatina seja muito discutido, é amplamente aceito no meio científico que estes dois compostos possuem o mesmo tipo de atuação na inibição do DNA da célula tumoral. A cisplatina e a carboplatina alquilam o DNA. O mecanismo de ação está relacionado com a inibição seletiva da síntese do DNA (CHO et al., 2008; NADIN et al., 2006). A forma ativa da cisplatina faz ligações covalentes com as porções nucleofílicas principalmente da guanina. O principal sítio de atuação é o nitrogênio 7 da guanina (N-7), embora também ocorra ligação covalente com a adenosina e a citosina (RODRIGUES, 2013). As propriedades citotóxicas destes compostos, assim como o de numerosos análogos, têm sido atribuídas à sua habilidade de formar ligações cruzadas (“Cross-Link”) do tipo interfilamentares e também intrafilamentares. Como a cisplatina é bifuncional, ela pode fazer duas ligações com o DNA, que são similares às reações alquilantes; formam-se ligações cruzadas com as fitas ou filamentos do DNA em particular com a guanina e citosina (CHO et al., 2008; NADIN et al., 2006; WOZNIAK, CZECHOWSKA, BLASIAK, 2004).

Na prática clínica, o uso da cisplatina é limitado devido aos seus efeitos adversos como nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade, mielossupressão, efeitos gastrintestinais e mutagênese (WEIJL, CLETON, OSANTO, 1997). Estas toxicidades são dose-dependentes, limitando a terapia e a dose máxima tolerada. Para a cisplatina, a dose máxima tolerada está entre 100 e 120 mg/m2 (I.V.) ou entre 2,5 e 3,0 mg/Kg (I.V.) por ciclo e deve ser administrada com pré- e pós-hidratação adequada (HARTMANN, LIPP, 2003; MARKMAN, 2003). A concentração normalmente encontrada no plasma de pacientes tratados com cisplatina é de 35 µM (DIMANCHE-BOITREL et al., 2005). Entretanto, overdoses acidentais de cisplatina podem ocorrer. Embora a reação à quimioterapia seja diferente de paciente para paciente, quase todos os indivíduos que são tratados com cisplatina apresentam problemas gastrintestinais.

* 1. **Cisplatina e déficit cognitivo**

Embora a cisplatina seja muito eficaz na terapia do cancer, ela é extremamente tóxica, e tem efeitos secundários graves, tais como a neurotoxicidade, nefrotoxicidade, ototoxicidade, e vómitos (KHAN et al., 2012; KIM, H. J. et al., 2010; KLEIN). Os efeitos adversos da cisplatina no sistema nervoso foram demonstrados na literatura em animais e seres humanos com o exame eletrofisiológico e histopatológico do nervo periférico (CAROZZI et al 2009;. KRARUP-HANSEN et al 2007; MONJE et al, 2007).

A atividade antitumoral da cisplatina é mediada pela sua interação direta com adutos de DNA que inibem a transcrição genética e a síntese de proteínas que envolve a manutenção dos neurônios. Esta interação induz estresse oxidativo e apoptose no tumor. Tem sido relatado que os roedores tratados com cisplatina apresentam comprometimento motor, deficiências cognitivas e comportamentos anormais devido a alterações do hipocampo e funções do cerebelo (SHABANI, LARIZADEH et. al, 2012; SHABANI, NAZERI, et ai. 2012).

Vários mecanismos patofisiológicos, tais como danos ao DNA, inflamação, disfunção mitocondrial, morte celular apoptótica e o dano oxidativo no sistema nervoso são prováveis mecanismos envolvidos na neurotoxicidade induzida por cisplatina, mesmo embora o mecanismo exato de neurotoxicidade relacionada com a platina seja não totalmente esclarecido (ENGLANDER, 2013; GILL & WINDEBANK, 1998).

O potencial para neurotoxicidade causado pela cisplatina, frequentemente observada em pacientes, causa problemas de limites de doses no processo de tratamento (Brouwers et al 2009). Estes efeitos adversos de exposição à cisplatina têm levado à pesquisa de tratamentos preventivos (CAMPBELL et al. 1996, 1999).

Muitos agentes têm sido propostos para gerir a neuropatia induzida por quimioterapia (acetilcisteína, amifostina, cálcio e magnésio, ditiocarbamato de dietilo, glutationa, ou vitamina E), mas os dados são insuficientes para concluir que qualquer um dos agentes previnam ou limitam o neurotoxicidade de drogas de platina em pacientes humanos (ALBERS et al. 2011).

Estudos publicados relatam prejuízos cognitivos em pacientes com câncer recebendo regimes de quimioterapia contendo cisplatina (SCHAGEN et al 2008; GAN et al., 2011).

Mehmet Oz (2015), estudou os efeitos da cúrcuma sobre o déficit cognitivo induzido por cisplatina e demonstrou que em ratos tratados por cisplatina durante 5 semanas consecutivas causou disfunção do sistema colinérgico, aumento dos níveis de MDA e redução da atividade da SOD (superóxido dismutase) no hipocampo e plasma desses animais.

Chtourou et. al (2015), demonstrou também que o tratamento com cisplatina em ratos causou deficiência cognitiva hipocampo dependente, danos oxidativos e redução da função colinérgica.

A falta de tratamentos eficazes para a neurotoxicidade provocada por quimioterapia torna grande a necessidade de estudos sobre fármacos e substâncias alternativas, como os antioxidantes, eficazes no tratamento desses efeitos indesejáveis e limitantes ao tratamento. (SPENCER 2008a, b).

* + 1. **Inflamação, Estresse Oxidativo e Cisplatina**

Evidências apontam que a cisplatina promove processos neuroinflamatórios relacionados a seus efeitos adversos no tratamento de diversos tipos de tumores, podendo levar a um processo neurodegenerativo. Estudos com modelos animais mostraram que ambos os processos estão associados ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, radicais livres e óxido nítrico (NO) no cérebro (CHTOUROU, 2015; OZ, 2015; SANTOS, 2008).

Estresse oxidativo (EO) é um estado celular no qual existe um desequilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade celular de eliminá-las através de mecanismos antioxidantes. As EROs destroem biomoléculas como o DNA, proteínas e lipídios o que pode levar a morte celular ([BIEWENGA et al. 1997](#_ENREF_12)). Pesquisadores constataram que o tratamento com a cisplatina promove um aumento do EO a partir do aumento da peroxidação lipídica e da atividade da superóxido dismutase (SOD), bem como no dano ao DNA ([KULOGLU et al. 2002](#_ENREF_54), [FREY et al. 2007](#_ENREF_24)).

Chtourou et. al (2015), demonstrou que após tratar ratos com cisplatina houve danos oxidativos no hipocampo devido ao aumento dos níveis de MDA, nitrito e da expressão da NOSi. Oz et. al (2015) também descreveu aumento dos níveis de MDA e redução da atividade da SOD em hipocampo de ratos tratados com cisplatina.

* + 1. **Neuroplasticidade**

Plasticidade é a habilidade de sofrer modificações e mantê-las, sendo esta propriedade essencial para o funcionamento apropriado do sistema nervoso. Esta capacidade de sofrer modificações permite ao organismo se adaptar a alterações complexas do meio-ambiente interno e externo, uma propriedade extremamente importante para sobrevivência e reprodução. Todos os fenômenos comportamentais complexos – incluindo regulação do humor e emoção – são dinâmicos e se apoiam em circuitos de plasticidade neural.

Neuroplasticidade é o termo mais amplo que relaciona alterações em cascatas de sinalização intracelular e regulação genética, modificações do número e força das sinapses, variações na liberação de neurotransmissores, modelação na arquitetura axonal e dendrítica e, em algumas áreas do SNC, a geração de novos neurônios ([MCCLUNG and NESTLER 2008](#_ENREF_60)).

Uma das organelas intracelulares envolvida na neuroplasticidade é a mitocôndria. Esta organela tem um importante papel na regulação intracelular de cálcio e citoproteção. A captação do cálcio do citosol e sua liberação têm importantes consequências para a atividade neuronal e glial, modulando respostas intracelulares fisiológicas e fisiopatológicas ([SIMPSON and RUSSELL 1998](#_ENREF_76)) em uma variedade de circuitos neuroanatômicos e regiões que fazem mediação de comportamentos complexos, incluindo aquelas implicadas na fisiopatologia dos transtornos de humor.

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um membro da família dos fatores de crescimento denominada genericamente de “neurotrofinas”, cujos efeitos resultam da ativação do seu receptor cognato tirosina-quinase B (Trk B) ([DUMAN 2002](#_ENREF_19)). O BDNF tem influência marcante na eficácia sináptica, na conectividade neuronal e na neuroplasticidade ([POST, 2007](#_ENREF_67)). Esta neurotrofina está expressa no córtex cerebral e no hipocampo, áreas cerebrais que regulam funções cerebrais complexas, como a memória declarativa e a emoção ([GRANDE et al. 2010](#_ENREF_35)). Os níveis de BDNF têm influência sobre o volume hipocampal ([GRANDE et al. 2010](#_ENREF_35)).

Glicogênio sintase quinase-3 β(GSK3β) é uma quinase protéica originalmente identificada e nomeada devido à sua habilidade em fosforilar e inativar a enzima metabólica glicogênio sintase ([EMBI et al. 1980](#_ENREF_21)). Posteriormente, a GSK3β foi identificada como uma enzima capaz de modular diversos aspectos da função neural, como: a plasticidade sináptica, a estrutura neuronal, a expressão gênica e a resiliência neuronal ([DOBLE and WOODGETT 2003](#_ENREF_17), [JOPE and JOHNSON, 2004](#_ENREF_43)). Tal proteína é abundantemente expressa em diversas áreas cerebrais, a saber: hipocampo, córtex cerebral e estriado (YAO et al. 2002).

Diversas moléculas fosforiladas pela GSK podem explicar sua relevância na neuroproteção. Por exemplo, a ativação desta enzima inibe o CREB e a β-catenina (QUEIROZ et al., 2004). Além do mais, a GSK-3 regula diretamente os sistemas neurotransmissores dopaminérgico, glutamatérgico e serotoninérgico ([JOPE e ROH 2006](#_ENREF_44)) e ([BEAULIEU et al. 2009](#_ENREF_6)).

* 1. **Acido Valproico e neuroproteção**

O ácido valproico (VPA) é um ácido graxo de cadeia curta, amplamente prescrito como um medicamento antiepiléptico. A ação farmacológica de VPA no tratamento da epilepsia envolve múltiplos mecanismos, incluindo aqueles associados com a regulação da neurotransmissão GABAérgica, o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem e modulação da transmissão glutamatérgica, dopaminérgica e serotoninérgica. Pode exercer efeito neuroprotetor contra a excitotoxicidade (CHU et. al, 2015)

Ácido valproico é também utilizado para o tratamento de transtornos de humor, enxaquecas e dor neuropática,( FAGUNDES, 2008), que indica tanto a tolerância e a importância clínica. A diversidade de utilizações poderá ser explicada pelo fato de que o VPA afeta numerosos sistemas.

Em estudos experimentais, devido ao VPA também ter como mecanismo de ação a inibição da histona deacetilase e da GSK3, ele tem demonstrado efeitos neuroprotetores como antiapoptótico, anti-inflamatório e anti-neurotóxico (CHU, ZHOU, LU et. al,2015).

Várias vias de transdução de sinal intracelular são modulados pelo VPA, como resultado da sua ação sobre a regulação das atividades enzimáticas incluindo fosfatidilinositol 3-quinase / Akt-1, proteínas quinases ativadas por mitógenos e GSK3β e histona-desacetilase (JELLINGER, 2011).

Há cada vez mais evidências de que o VPA tem propriedades neuroprotetoras, e em estudos recentes VPA tem demonstrado resultados promissores em vários modelos de lesão aguda (incluindo acidente vascular cerebral, lesão cerebral traumática, e lesão da medula espinal) (CHIU et. al, 2013).

VPA também exerce efeitos neuroprotetores em doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Parkinson e doença de Alzheimer.(XIMENES et. al., 2015; CHEN, 2014; LV, 2011). Chu, Zhou, Lu et. al (2015), demonstrou que VPA teve a capacidade de proteger neurônios motores da morte induzida por estresse oxidativo, como também suprimiu a oxido nítrico sintase induzível (NOSi). O autor cita também que *in vitro*, VPA protegeu células neurais progenitoras submetidas a lesão com peroxido de hidrogênio.

Através da inibição de histona desacetilase, VPA, inibe a produção de mediadores inflamatórios (por exemplo, o TNF-α, IL-β e IL-6), regula positivamente proteínas neuroprotetores (por exemplo, HSP70, HSP27 e pAkt), e regula negativamente fator de p53 associada a apoptose, resultando numa notável preservação de neurónios e os oligodendrócitos, como também aumento das neurotrofinas, como BDNF (CHU, ZHOU, LU et. al,2015).

* 1. **Relevância e justificativa**

A neurotoxicidade causada pelo tratamento com a cisplatina é um evento que merece especial atenção, já que pode causar limitações, podendo provocar atrasos ou interrupção no tratamento, assim resultados inferiores em termos de resposta e sobrevida. Como também, podendo acarretar graves complicações neurológicas, prejuízos cognitivos e motores, demência, convulsão, perda auditiva e visual (FONSECA et. al, 2010).

O prejuízo cognitivo tem consequências diretas na vida do paciente, interferindo nas atividades de vida diária relacionadas à capacidade do indivíduo em executar, de forma independente, as atividades consideradas essenciais à sua sobrevivência e, consequentemente, na manutenção de suas relações sociais, prejudicando, também, o desempenho profissional, causando grandes impactos na sua qualidade de vida.

O estudo do déficit cognitivo relacionado à cisplatina, que é um quimioterápico usado no tratamento de diversos tipos de tumores, torna-se necessário para identificar estratégias de intervenção com o objetivo de minimizar tais efeitos. Para isso, entretanto, é fundamental primeiramente o conhecimento de como a cisplatina poderia interferir na cognição, como também, pesquisar fármacos e substâncias que possam colaborar com um tratamento eficaz para esses efeitos neurotóxicos, já que existem na literatura poucos estudos a respeito do comprometimento neurológico central causado pela cisplatina, como também de um tratamento eficaz para esses eventos. Portanto há uma grande necessidade de novos estudos a respeito de novos tratamentos.

O ácido valproico é um fármaco já utilizado há décadas para tratamento de diversos distúrbios neurológicos (epilepsia, enxaquecas, transtornos de humor e dor neuropática). Atualmente, vários estudos tem demonstrado seus efeitos neuroprotetores em doenças neurodegenerativas (CHU, ZHOU, LU et. al, 2015; XIMENES et. al, 2015; CHEN, 2014;; LV, 2011), e lesões agudas no SNC (CHIU et. al, 2013), portanto é um fármaco promissor para o tratamento da neurotoxicidade causada por cisplatina.

A vitamina E tem efeitos antioxidantes através da redução da produção de radicais livres (ARGIRIOU et. al, 2005). Três estudos fase III randomizados, já evidenciaram efeito neuroprotetor da vitamina E na neuropatia periferíca induzida pela cisplatina, assim como redução da toxicidade neurológica em pacientes que fizeram uso profilático da vitamina E, porém sendo necessário mais estudos que ajudem a evidenciar tal resultado (PACE et. al, 2010; ARGIRIOU et. al, 2005; PACE et. al, 2003). Kim, et al (2016) demonstrou que a vitamina E reduziu a necrose e a apoptose tardia na otoxicidade induzida por cisplatina. Hosseinian et. al (2015), relatou que a vitamina E melhorou os parâmetros bioquimos e da função renal na nefrotoxicidade induzida por cisplatina.

Dentro desse contexto, este estudo tem como objetivo avaliar os domínios da função cognitiva prejudicados em pacientes submetidos à quimioterapia, como também analisar os efeitos do ácido valpróico e da vitamina E sobre a neurotoxicidade induzida por cisplatina.