**5-Fluorouracil promove estresse oxidativo no cólon distal e neurotoxicidade no plexo mioentérico no intestino grosso de ratos *Wistar***

Pedro Luiz Zonta de Freitas¹\*; Lilian Catarim Fabiano¹; Mariana Conceição da Silva¹; Karile Cristina da Costa¹; Stephanie Carvalho Borges²; Nilza Cristina Buttow3

1Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-graduação em Biociências e Fisiopatologia, Mestrado – Maringá-PR

2Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-graduação Biologia Celular, Doutorado- Maringá-PR

3Universidade Estadual de Maringá. Departamento de ciências morfológicas, Docente –Maringá-PR

\*Autor correspondente: pedrolzf@hotmail.com

**Introdução:** O 5-Fluorouracil (5-FU) é utilizado como agente antineoplásico desde meados de 1957 e é um importante fármaco para tratamento do câncer colorretal. Seu mecanismo de ação consiste em inibir o metabolismo celular, através da incorporação de metabolitos ativos no DNA e RNA. No entanto, sua ação não é seletiva apenas para células cancerígenas, desencadeando quadros graves de toxicidade celular. A toxicidade desencadeada pelo 5-FU é bem documentada, contudo, a ação deste medicamento sobre o estresse oxidativo e sistema nervoso entérico do cólon é pouco conhecida. **Objetivos:** Avaliar os efeitos do 5-FU, sobre os parâmetros oxidativos, bem como, seus efeitos sobre os neurônios do plexo mioentérico do intestino grosso de ratos *Wistar*. **Métodos:** Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UEM, sob o parecer: n°4422140918 e seguiu as normas contidas no Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) Ethical Code for Animal Experimentation e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA. Neste estudo foram utilizados 12 ratos *Wistar* machos, divididos em dois grupos, (n=6/grupo). Os animais do grupo 5-FU, receberam via intraperitoneal 15 mg/kg de 5-FU por 4 dias consecutivos, em seguida receberam a dose de 6 mg/kg de 5-FU em dias alternados, no último dia de tratamento (14° dia), os animais receberam uma dose de manutenção (15 mg/kg). Os animais do grupo controle receberam solução salina e seguiram o mesmo esquema de tratamento. No 15° dia, os animais foram eutanasiados e os segmentos do cólon proximal e distal foram coletados e distribuídos para realização das técnicas de estresse oxidativo: atividade enzimática de superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), Glutationa-S-transferase (GST) e os níveis de hidroperóxidos lipídicos (LOOH), e de grupos sulfidrílicos não proteicos (GSH). Ainda, parte desses segmentos foram dissecados para exposição do plexo mioentérico, e então, submetidos à imunomarcação da população geral de neurônios (HuC/D+). Foram realizadas análises de densidade e perfil neuronal. As análises estatísticas foram realizadas a partir do teste *t* de S*tudent* através do programa GraphPad Prisma 7.0. Os valores de *p*< 0,05 foram considerados significativos. **Resultados:** Os resultados dos parâmetros oxidativos avaliados no cólon proximal não apresentaram nenhuma alteração significativa. Porém, ao avaliar o cólon distal dos animais do grupo 5-FU em relação ao grupo controle, foi evidenciado uma redução significativa na atividade enzimática de SOD (*p*< 0,007) e CAT (*p*< 0,041), já a atividade enzimática de GST se mostrou aumentada (*p*< 0,05). Os níveis de LOOH se mostrou aumentado no cólon distal dos animais do grupo 5-FU (*p*< 0,041). Enquanto os níveis de GSH apresentaram redução significativa no cólon distal dos animais do grupo 5-FU (*p*< 0,012). O tratamento com 5-FU, promoveu uma redução significativa na densidade de neurônios HuC/D+ no cólon proximal (p<0,0277) e no cólon distal (p<0,0004) quando comparamos com o grupo controle. Ainda, observamos que houve uma redução significativa no perfil de HuC/D+ no cólon proximal dos animais do grupo 5-FU (p<0,0060). **Conclusão:** O tratamento com 5-FU na dose utilizada promove estresse oxidativo no cólon distal e neurotoxicidade mioentérica nos dois segmentos.

**Palavras-chave:** Quimioterapia; neurotoxicidade; Sistema nervoso entérico.

**REFERÊNCIAS**

GOMES, M.C. *et al.* Individualização farmacocinética das doses de 5-Fluorouracil no câncer colorretal. **Revista Brasileira de Cancerologia.** 2013.

MALET-MARTINO, M. *et al.* Clinical studies of theree oral prodrugs os 5-Fluorouracil (Capecitabine, UFT, S-1): a review. **The Oncologist.** v.7, p. 288-323. 2002.

LONGLEY, D.B. *et al.* 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. **Nature Rewiews Cancer.** 2003.