

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO
RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Autor(es): ALFREDO MAURICIO BATISTA DE PAULA, ANDRÉIA BRITO DE SOUZA, BRUNA NATHÁLIA SANTOS, MAGDA MENDES VIEIRA, OTÁVIO CARDOSO FILHO, ERIVELTON PEREIRA SANTOS, LUDMILLA REGINA SOUZA

Resveratrol promove aumento do peso e do diâmetro muscular em camundongos C57Bl/6 submetidos ao modelo experimental singênico de Melanoma cutâneo

Introdução

O resveratrol é um composto polifenólico natural, encontrado em algumas plantas e em seus produtos derivados. Possui diversas propriedades que contribuem para a prevenção de algumas doenças (BENETTI, *et al.*, 2016). Numerosos estudos demonstraram que resveratrol possui múltiplos efeitos anticancerígenos, protegendo contra o início do tumor e a progressão do câncer, inclusive do melanoma (KALRA *et al.*, 2008).

O Melanoma cutâneo (MC) se desenvolve nos melanócitos, células produtoras de melanina, e normalmente se inicia como um pequeno tumor pigmentado sobre a pele normal, surgindo em áreas que possuem maior exposição ao sol ou a partir de nevos melanocíticos pré-existentes (URASAKI *et al.*, 2015). E assim como os demais tipos de câncer, apresenta pior prognóstico em consequência da caquexia. A caquexia é uma síndrome caracterizada pela rápida, involuntária e progressiva diminuição de peso corporal, com perda de massa do tecido muscular estriado esquelético e do tecido adiposo. O quadro de perda do tecido muscular leva à hipotrofia do músculo e a uma fraqueza intensa. Clinicamente, acarreta uma profunda debilidade funcional dos indivíduos com doença neoplásica maligna (DEMOULIN & HERMANT, 2015). Esse impacto intensifica a resposta negativa a terapias anti-neoplásicas (FEARON *et al.*, 2012). A etiopatogenia da caquexia associada ao câncer ainda continua pobremente entendida.

Tem se mostrado em vários estudos que o resveratrol parece inibir o desenvolvimento tumoral por atuar em vias moleculares anti-câncer específicas. O objetivo desse estudo foi verificar a influência do resveratrol sobre o peso e o diâmetro do músculo estriado esquelético gastrocnêmio de camundongos C57Bl/6 submetidos ao modelo experimental singênico de MC.

Material e métodos

A. Aspectos éticos e condução animal

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação e Bem-Estar Animal (CEEBEA/Unimontes. Parecer: 99/2016), recebendo parecer favorável para sua execução.

Foram utilizadas 22 fêmeas de camundongos C57Bl/6, saudáveis, sem histórico de uso de qualquer tipo de droga, com idade entre 10 e 12 semanas, com cerca de 23 ± 3 gramas de peso corporal. Os animais foram adquiridos do biotério do departamento de Bioquímica e Farmacologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Inicialmente foram mantidos no biotério do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Unimontes para adaptação em condições adequadas de temperatura ambiente ($22 \pm 2^\circ\text{C}$, umidade relativa do ar de $60 \pm 5\%$, 12h de ciclos de claro/escuro e baixo nível sonoro < 40 dB, com livre acesso à água filtrada e ração balanceada (Purina-Labina[®]).

Para condução experimental os animais foram distribuídos em quatro grupos, sendo dois controles e dois casos. Os grupos controles foram constituídos por quatro animais que não receberam células de melanoma B16-F10. Já os grupos denominados casos, continham sete animais e foram inoculados com células de melanoma B16-F10. Um grupo controle e um grupo caso foram tratados com resveratrol e os demais grupos receberam tratamento com solução placebo (PBS).

C. Indução do modelo tumoral singênico de MC e administração do resveratrol

Os camundongos foram submetidos à tricotomia na região dorsal. Após ausência de sensibilidade dolorosa reflexa, foi realizada assepsia com álcool iodado e em seguida os animais foram inoculados com 5×10^5 células de melanoma murino B16-F10, na região subcutânea dorsal - flanco, onde observou a formação dos tumores em um prazo de cinco dias. Cinco dias após a inoculação das células B16-F10, os camundongos foram tratados diariamente com PBS ou

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO
RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

resveratrol (Sigma-Aldrich Co, Saint Louis, EUA) na concentração de 200 mg por cada 1000 mg do peso corporal do camundongo (dose de 0,2%) por meio da gavagem. O tratamento teve duração de 11 dias.

D. Mensuração do Músculo e análise estatística

Após décimo primeiro dia de tratamento com resveratrol, realizou-se a eutanásia dos camundongos e consequentemente medições da perna traseira com auxílio de um paquímetro digital sem saída, com faixa de medição de 0 a 150 mm, resolução de 0,01 mm (modelo CSX-B, Mitutoyo Corp., Brasil) e pesagem do músculo gastrocnêmio dos animais casos e controles por meio de uma balança analítica.

Os dados coletados foram analisados estatisticamente pelo teste de ANOVA no programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 18.0. O nível de confiança adotado foi fixado em 95% ($p < 0,05$).

Resultados e discussão

A caquexia é caracterizada pela rápida, involuntária e progressiva diminuição da massa do tecido muscular estriado esquelético (DEMOULIN & HERMANT, 2015). Inicialmente o resveratrol contribuiu para um leve aumento no músculo gastrocnêmio, apesar de não ter mostrado diferença significativa entre os grupos (Fig. 1). A avaliação macroscópica do músculo da perna traseira não apresentou alterações morfológicas (Fig. 2 A) e a média do diâmetro entre os grupos de animais portadores de tumor revelou que o grupo tratado com resveratrol proporcionou maior desenvolvimento (Fig. 2B). O feito sugere possível potencial preventivo do resveratrol contra caquexia. Resultado semelhante foi encontrado em estudo, onde os dados mostraram que a suplementação com resveratrol não foi capaz de atenuar a diminuição no peso do músculo gastrocnêmio de camundongos, mas melhorou a massa muscular (BRIAN *et al.*, 2013).

Conclusão

O uso do resveratrol apresenta benefício para a composição corporal de camundongos C57Bl/6 submetidos ao modelo experimental de MC. Esse benefício se refere a um aumento do peso e do diâmetro muscular. Futuros estudos são fundamentais para precisar os potenciais efeitos anti-caquéticos promovidos pelo uso do resveratrol em modelos experimentais de câncer.

Agradecimentos

Agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo apoio e a Diretoria Acadêmica do Hospital Universitário Clemente de Faria pelo suporte a esse projeto de pesquisa.

Referências

- BENETTI, F. et al. Restrição Calórica X Longevidade: Base Científica para uma Vida Longa e Saudável. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde**, v. 5, n. 1, p. 113-125, 2016.
- BRIAN, T. et al. Effects of Resveratrol on the Recovery of Muscle Mass Following Disuse in the Plantaris Muscle of Aged Rats. **Jornal pone**, v. 12, dez. 2013.
- DEMOULIN, B. et al. Resveratrol induces DNA damage in colon cancer cells by poisoning topoisomerase II and activates the ATM kinase to trigger p53-dependent apoptosis. **Toxicology in Vitro**, v. 29, n. 5, p. 1156-1165, 2015.
- FEARON, K. C. et al. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. **Cell metabolism**, v. 16, n. 2, p. 153-66, aug. 2012.
- KALRA, N. et al. Resveratrol induces apoptosis involving mitochondrial pathways in mouse skin tumorigenesis. **Life Sciences**, v. 82, p. 348-358, 2008.
- MONDELLO, P. et al. Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options. **Nutrition and cancer**, v. 67, n. 1, p. 12-26, 2015.
- URASAKI, M. B. M. et al. Práticas de exposição e proteção solar de jovens universitários. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 69, n. 1, p. 114-121, 2016.

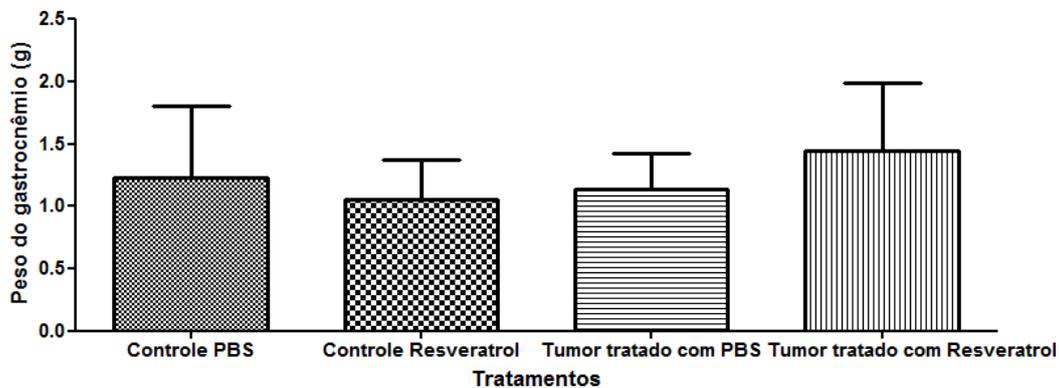


Figura 1: Média do peso do músculo gastrocnêmio dos camundongos C57Bl/6 pertencentes aos grupos casos e controles após 11 dias de tratamento com resveratrol e solução placebo (PBS). Resultado estatisticamente não significativo ($p = 0,39$).

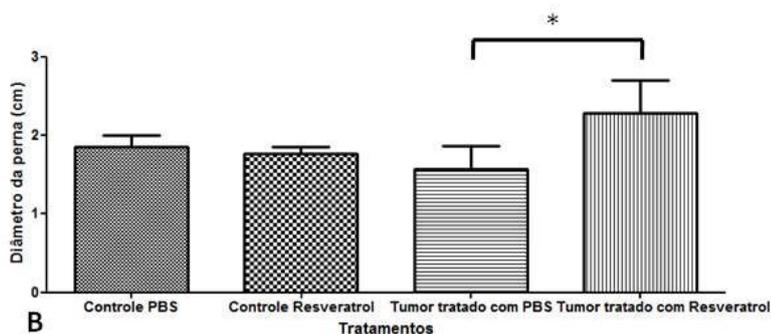


Figura 2: Diâmetro da perna traseira de camundongos C57Bl/6 após 11 dias de tratamento. A) Macroscopia do músculo da perna traseira de um camundongo portador do tumor de melanoma após tratamento com resveratrol. B) Média do diâmetro da perna traseira dos animais dos grupos casos e controles tratados com resveratrol e solução placebo (PBS). * Resultado estatisticamente significativo ($p = 0,02$).