



CIÊNCIA E TECNOLOGIA:
IMPLICAÇÕES NO ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

FEPEG

F Ó R U M
ENSINO • PESQUISA • EXTENSÃO • GESTÃO

REALIZAÇÃO:



APOIO:



ISSN: 1806-549X

QUERCETINA NÃO ALTERA O VOLUME MUSCULAR ESQUELÉTICO APENDICULAR DE CAMUNDONGOS C57BL/6 SUBMETIDOS AO MODELO SINGÊNICO DE CAQUEXIA ASSOCIADA AO MELANOMA CUTÂNEO

Autores: LORRANE KATHERINE MARTINS PEREIRA, LUCIANA MENDES ARAUJO BOREM, ANDREIA BRITO DE SOUZA, LUDMILA REGINA DE SOUZA, AMANDA RODRIGUES SANTOS, MAGDA MENDES VIEIRA, ALFREDO MAURICIO BATISTA DE PAULA

Introdução

A caquexia é caracterizada pela perda progressiva de massa muscular e tecido adiposo, muitas vezes irreversível. Essa condição está associada a várias patologias, afeta cerca de 50-80% dos pacientes com doenças crônicas, sendo relacionada a um mal prognóstico de pacientes com neoplasias malignas (LIRA, *et al.* 2014). No Brasil, o câncer mais frequente é o de pele, correspondendo a 25% de todos os tumores diagnosticados. Dentre os tumores de pele, o melanoma maligno cutâneo (MMC) corresponde a 4%, no entanto, é um tipo de neoplasia altamente agressiva e com altas taxas de mortalidade. Apesar dos estágios iniciais do MMC não estarem relacionados com a perda de peso, o seu aparecimento está relacionado ao desenvolvimento da caquexia (VOLTARELLI, *et al.* 2017). A medicina moderna tem demonstrado grande interesse no uso de compostos que melhorem o comportamento muscular. Os compostos fenólicos, possuem ação anti-inflamatória, que é fundamental para combater a inflamação sistêmica e podem representar uma alternativa segura e de baixo custo para a prevenção da caquexia do câncer (LIRA, *et al.* 2009). Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da quercetina no volume muscular esquelético apendicular de camundongos C57BL/6 submetidos ao modelo singênico de caquexia associada ao melanoma cutâneo.

Materiais e Métodos

A. Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi encaminhado à comissão técnica de ética em experimentação e bem-estar animal da Unimontes (CEEBEA/Unimontes) com parecer favorável.

B. Indução Tumoral

Para a indução do MMC utilizou-se a linhagem B16-F10. Um total de 5×10^4 de células foi utilizado. A suspensão de células foi inoculada na região subcutânea dorsal dos animais C57BL/6. Esse procedimento é capaz de causar um ciclo mitótico em 24h e desenvolver o tumor entre três a quatro dias a partir dessa quantidade de células viáveis.

C. Animais

Foram utilizados 30 animais C57BL/6 separados em três grupos: Grupo 1, com dez animais com indução tumoral tratado com PBS, Grupo 2, com dez animais, com indução de tumor e uso de quercetina 20mg/kg e Grupo 3 composto por animais com tumor que receberam 50mg/kg.

D. Diagnóstico da caquexia associada ao modelo singênico de melanoma cutâneo



CIÊNCIA E TECNOLOGIA:
IMPLICAÇÕES NO ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

FEPEG

F Ó R U M
ENSINO • PESQUISA • EXTENSÃO • GESTÃO

REALIZAÇÃO:



APOIO:



ISSN: 1806-549X

O peso corporal dos animais foi mensurado diariamente. Para identificar o processo de caquexia nos camundongos, o diagnóstico foi feito quando o animal apresentou uma perda superior a 10% do seu peso corporal inicial.

E. Tratamento com Quercetina

Os camundongos foram submetidos a doses de quercetina de 20 e 50 mg/kg de seu peso através da gavagem uma vez por dia, o grupo controle recebeu PBS. O tratamento se iniciou com o surgimento do tumor. O medicamento foi fornecido pela ZhejiangChemicals (China).

F. Mensuração do volume muscular esquelético dos animais

Foi realizado exame de ultrassonografia dos camundongos utilizando o aparelho de ultrassom, modelo: Logiq E (R7), fabricado pela Ge Medical Systems (China). O exame foi feito na perna traseira do animal, possibilitando visualização e quantificação dos músculos esqueléticos.

G. Análises dos Dados

Foram feitos testes estatísticos de ANOVA. O nível de confiança adotado foi fixado em 95% (0,05). Para a análise dos dados coletados foi utilizado o software *PRISMA*.

Resultados e discussão

Estudos mostram que algumas doenças degenerativas são caracterizadas pela presença de inflamação crônica, devido um aumento na secreção de citocinas pro inflamatórias no plasma (MERIGGI, *et al.* 2015 ;RICHARDS, *et al.* 2012). O flavonóide Quercetina, apresenta importantes efeitos biológicos, incluindo atividade antiinflamatória, antioxidante, analgésica e antitumoral, antimicrobianas, antivirais, cardioprotetoras, neuroprotetoras e hepatoprotetoras (GEORGIEV, *et al.* 2014).

O presente estudo revela que não houve diferenças significativas entre os grupos de animais tratados com Quercetina nas concentrações de 20 e 50 µg/ml e o controle (Fig. 1, 2). Os efeitos da quercetina foram avaliados em ratos com lesão de nervo ciático, o estudo mostrou que, houve regeneração de células de fibra nervosa após administração de quercetina com 7 e 28 dias após a lesão (TÜREDI, *et al.* 2018). Os compostos fenólicos de derivados de semente de uva (PCO), foram investigados, em um estudo onde ratos Wistas com contusão músculo gastrocnêmio, foram submetidos à PCO por 2 semanas. A regeneração das fibras musculares foi eficaz no dia 14 de tratamento. As respostas de células inflamatórias foram cruciais na recuperação muscular (MYBURGH, *et al.* 2012).

Em um estudo onde foi utilizado o extrato de um fruto rico em flavonóide, mostrou que a suplementação do extrato aumentou a força e a massa muscular em ratos. Devido às suas propriedades antiinflamatórias, a ingestão de polifenóis pode modificar a comunicação entre células imunes e musculares e, conseqüentemente, o curso temporal da regeneração muscular (YOSHIOKA, *et al.* 2018). Os estudos possuem uma forte correlação com a sobrevivência em pacientes portadores de MMC, propondo assim um novo método de tratamento para pacientes com caquexia relacionada ao câncer (LIRA, *et al.* 2009).



CIÊNCIA E TECNOLOGIA:
IMPLICAÇÕES NO ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

FEPEG

F Ó R U M
ENSINO • PESQUISA • EXTENSÃO • GESTÃO

REALIZAÇÃO:



APOIO:



ISSN: 1806-549X

Conclusão

Os resultados do presente estudo revelam que a quercetina não promoveu diferenças no volume muscularesquelético apendicular de camundongos C57BL/6 submetidos ao modelo singênico de caquexia associada ao melanoma cutâneo. A provável ação inflamatória promovida pela quercetina pode ser a responsável pelo efeito anticaquetico como demonstrado em estudos sobre esse tema. Percebe-se a necessidade de novos estudos que investiguem mais profundamente a ação da quercetina, inclusive com tempos diferentes de tratamento.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, processos números: PPM-00029-17 e DEG-00010-16); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processos nº 437311 / 2016-3 e 430759 / 2016-9); e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio à realização deste estudo.

Referências

- FRANCAUX, M.; DELDICQUE, L. Using polyphenol derivatives to prevent muscle wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v. 21, n. 3, p. 159-163, May 2018.
- GEORGIEV, V.; ANANGA, A.; TSOLOVA, V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients*, v. 6, n. 1, p. 391-415, Jan 21 2014.
- LIRA, F. S. et al. Regulation of inflammation in the adipose tissue in cancer cachexia: effect of exercise. *Cell Biochem Funct*, v. 27, n. 2, p. 71-5, Mar 2009.
- LIRA, F. S.; NETO, J. C.; SEELAENDER, M. Exercise training as treatment in cancer cachexia. *Appl Physiol Nutr Metab*, v. 39, n. 6, p. 679-86, Jun 2014.
- MERIGGI, F. Cancer Cachexia: One Step Ahead. *Rev Recent Clin Trials*, v. 10, n. 3, p. 246-50, 2015.
- MYBURGH, K. H.; KRUGER, M. J.; SMITH, C. Accelerated skeletal muscle recovery after in vivo polyphenol administration. *J Nutr Biochem*, v. 23, n. 9, p. 1072-9, Sep 2012.
- RICHARDS, C. H. et al. The relationships between body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer. *PLoS One*, v. 7, n. 8, p. e41883, 2012.
- TÜREDI, S. et al. A morphological and biochemical evaluation of the effects of quercetin on experimental sciatic nerve damage in rats. *Experimental and therapeutic medicine*, v. 15, n. 4, p. 3215-3224, 2018.
- VOLTARELLI, F. A. et al. Syngeneic B16F10 Melanoma Causes Cachexia and Impaired Skeletal Muscle Strength and Locomotor Activity in Mice. *Front Physiol*, v. 8, p. 715, 2017.
- YOSHIOKA, Y. et al. Licorice flavonoid oil enhances muscle mass in KK-A(y) mice. *Life Sci*, v. 205, p. 91-96, Jul 15 2018.



FEPEG

F Ó R U M
ENSINO • PESQUISA • EXTENSÃO • GESTÃO

CIÊNCIA E TECNOLOGIA:
IMPLICAÇÕES NO ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO

REALIZAÇÃO:



APOIO:



ISSN: 1806-549X



Figural – Efeito da quercetina sobre o volume muscular esquelético do membro posterior direito dos camundongos C57 BL/6 com modelo de caquexia associado a CM singênico. Imagens obtidas por exame ultrassonográfico nos dias 2 e 12, início e final do tratamento respectivamente.

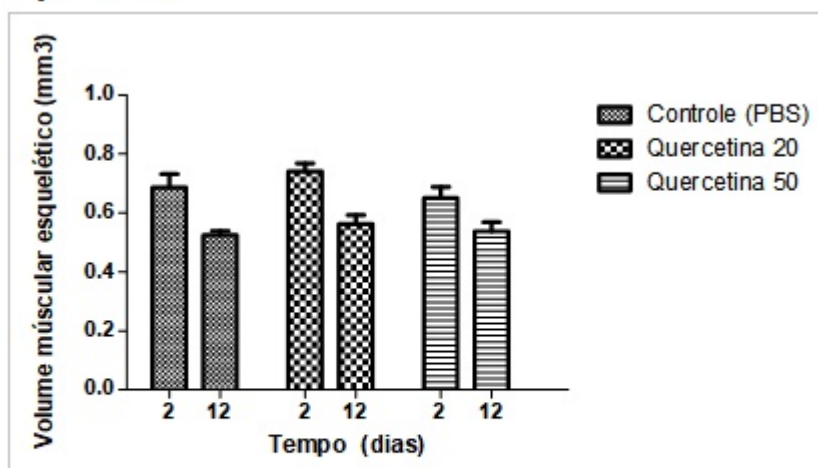


Figura 2 – Comparação entre grupos: controle (PBS), quercetina 20 mg/kg e quercetina 50 mg/kg. Medição do volume muscular esquelético do membro posterior direito com auxílio de aparelho ultrassonográfico. As comparações foram realizadas utilizando o teste Two-way ANOVA, $p > 0,05$.