

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE CAMUNDONGOS MACHOS EM TRATAMENTO COM DOXORRUBICINA

Tatiana Azevedo da Silva Guimarães¹, Geovana Piveta Ribeiro²

¹ Acadêmica do Curso de Nutrição, Campus Londrina/PR. Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI - Unicesumar. tatiana.azevedo.guimaraes@gmail.com

² Orientadora, Mestre, Departamento de Nutrição, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. geovana.ribeiro@unicesumar.edu.br

RESUMO

O câncer é um crescimento desordenado das células, e é uma patologia que abrange os pacientes principalmente em sua saúde física. O tratamento depende do tipo do tumor, órgão afetado e estágio do diagnóstico. Durante o tratamento, um dos quimioterápicos mais utilizados é a doxorubicina (DOX), que apesar de sua eficácia pode causar reações adversas, sendo a mais comum os danos em tecidos saudáveis, principalmente tecido muscular esquelético. Objetiva-se avaliar o estado nutricional dos camundongos machos em tratamento com DOX, e identificar a presença de caquexia (perda de peso corporal, redução do tecido adiposo e perda de músculo esquelético, interleucinas inflamatórias elevadas e anorexia). Participaram 38 camundongos, entre 6-8 semanas de vida, divididos em cinco grupos (controle, doxorubicina, exercício, doxorubicina-exercício e doxorubicina-exercício-creatina), seguido de eutanásia para coletas de dados para aferir os demais índices relacionados à caquexia. Foi realizado um estudo quantitativo experimental em laboratório, com base em coleta de dados de peso dos animais e ingestão alimentar diária. Para avaliar a caquexia foi utilizado a análise de variância (ANOVA) e as médias foram comparadas pelo teste de Tukey ao nível de 5% de significância. Neste estudo, esperamos verificar a prevalência da caquexia nos grupos que utilizaram o medicamento e a partir disso produzir o aporte nutricional dos camundongos que fazem tratamento com a DOX.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer; Caquexia; Quimioterápico; Perda de massa muscular.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia multifatorial crônica no qual fatores genéticos e epidemiológicos podem estar envolvidos. O crescimento de maneira desordenada na replicação do DNA causa mutações em células de um determinado órgão ou tecido. Além disso, a presença de fatores ambientais e/ou estilo de vida pode desempenhar um risco maior para iniciar uma oncogênese (SONG *et al.*, 2018). No Brasil, as estimativas do INCA (2019) apontavam para o ano de 2020 aproximadamente 626 mil novas incidências de câncer no território nacional.

Um dos quimioterápicos mais utilizados para estes pacientes oncológicos é a doxorubicina (DOX) que faz parte do grupo das anticiclina, um antibiótico antitumoral, utilizado para tratamento de tumores sólidos e em partes moles (câncer de mama, bexiga, leucemia, linfomas mieloide aguda e linfoma linfocítica aguda) (JOHNSON; DUBEY, 2020). A intervenção da DOX consiste em causar danos à cromatina através da quebra da dupla-hélice de DNA e inibição de síntese de DNA e RNA, e estimular as vias da apoptose ou interrupção do ciclo celular (VAN DER ZANDEN; QIAO; NEEFJES, 2020).

No entanto, o tratamento com DOX afeta tecidos saudáveis devido ao aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO), promovendo reações adversas. De forma aguda promove uma hipersensibilidade com náuseas, diarreias, vômitos e fadiga. Sua toxicidade crônica está associada a cardiomiopatias, lesões hepáticas, renais e danos aos neurônios. Além disso, alterações metabólicas nas vias de aminoácidos, lipídios e carboidratos podem prejudicar a eficácia do tratamento com a DOX, e levar a um quadro de hipercatabolismo com caquexia e anorexia nesses pacientes (GENG *et al.*, 2020).

A creatina é uma substância do grupo amina e metabolizada através de três aminoácidos: arginina, glicina e metionina. Agem no aumento da ressíntese de creatina

durante o exercício físico e após, de modo a reduzir a formação do ácido lactato (marcador de catabolismo do músculo esquelético) - um dos agentes da fadiga muscular. O benefício da creatina está relacionado ao desempenho de aumento do músculo esquelético e redução do acúmulo de lactato (SOUZA *et al.*, 2006).

Assim, o objetivo desse estudo foi buscar melhorar a condição nutricional dos camundongos em tratamento com a DOX com resultados de interesse científico para a área da saúde.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O modelo de pesquisa consistiu em um método quantitativo experimental em laboratório, com utilização de trinta e oito ratos Swiss, em parceria com o laboratório de bioquímica do exercício da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Os camundongos, entre 6-8 semanas de vida, foram mantidos em condições controladas de temperatura (24 °C), luz (ciclo claro-escuro de 12 horas), umidade e livre acesso a alimentos (ração balanceada) e água. O programa durou um total de sete semanas. Foram divididos aleatoriamente em cinco grupos (grupo controle e exercício com sete animais cada, as outras categorias com oito animais por grupo). Sendo: controle (C), doxorrubicina (DOX), exercício (EX), doxorrubicina-exercício (DOX EX), doxorrubicina-exercício-creatina (DOX EX CR). O grupo controle e o doxorrubicina participaram no início e fim do programa apenas nos treinos de força, os grupos EX, DOX EX, DOX EX CR foram submetidos aos exercícios de força progressiva com cargas, e dois testes durante a semana com utilização de 60% da carga máxima.

Os grupos com DOX consistiu no tratamento com o quimioterápico doxorrubicina 2mg/kg por semana, nos dias 07/05, 14/05, 21/05, e 3mg/kg nos dias 28/5 e 07/06, por um total de 5 semanas (12mg/kg total). Os animais tiveram o peso avaliados três vezes na semana e a força muscular mensurada a partir de testes físicos. Os dados quantitativos da ingestão alimentar diária foram calculados através da diferença entre o peso do alimento não consumido (dentro de 24 horas) e o recebido, em balança Shimadzu BL320H.

A diferença da ingestão alimentar e ganho de peso corporal entre os grupos foi analisada pela análise de variância (ANOVA) e as médias comparadas pelo teste de Tukey ao nível de 5% de significância.

O vigente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal segundo as normas éticas da Comissão de Ética no Uso de Animais CEUA nº 11131.2019.07.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Espera-se com a pesquisa avaliar os índices de caquexia (aumento da degradação da massa muscular esquelética, com ou sem perda do tecido adiposo) induzidas pelo quimioterápico doxorrubicina em camundongos e compreender os efeitos do medicamento na força e massa muscular, como consequência, amenizar os fatores que afetam diretamente a qualidade de vida, índice de mortalidade e gastos com despesas médicas em pacientes oncológicos.

Os resultados iniciais demonstram que não houve diferença na ingestão diária de ração entre os grupos analisados e, conseqüentemente não houve diferença no ganho de peso dos animais (Tabela 1). Embora os animais dos grupos doxorrubicina, doxorrubicina-exercício (DOX EX) e doxorrubicina-exercício-creatina (DOX EX CR) apresentaram perda de peso, esta não foi significativa e não diferiu do ganho de peso dos grupos controle e exercício.

Tabela 1: Média de ingestão diária de ração e ganho de peso dos camundongos

Grupos	Controle	Doxorrubicina	Exercício	DOX EX	DOX EX CR
Ingestão (g)	14,27±6,62 ^a	14,83±5,41 ^a	13,54±5,98 ^a	13,68±5,46 ^a	13,72±5,69 ^a
Ganho de peso (g)	0,09±1,16 ^a	-0,01±0,86 ^a	0,02±1,33 ^a	-0,01±0,92 ^a	-0,02±0,99 ^a

Média ± Desvio Padrão. Médias seguidas pela mesma letra na mesma linha, não apresentam diferença significativa pelo teste de Turkey ($p < 0,05$). DOX EX:(Doxorubicina Exercício), DOX EX CR: (Doxorrubicina Exercício Creatina).

No entanto, não é possível afirmar a falta da caquexia sem estudos futuros dos parâmetros pró-inflamatórios como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), uma vez que a fisiopatologia da caquexia está associada ao aumento dessas vias inflamatórias de (TNF- α) e (IL-6), ambas que interferem na síntese de proteínas muscular e aumentam o catabolismo. Outras progressões clínicas envolvidas em fatores pró-inflamatórios são a sarcopenia (perda de massa muscular referente à idade), anorexia (perda de apetite) e astenia (redução da força muscular e fadiga) (WEBSTER et al., 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, a partir dos dados iniciais estudados, que a doxorubicina teve pouca influência no estado nutricional. O aporte nutricional adequado para um paciente oncológico é essencial para prevenção de perda de peso e evitar o catabolismo de massa muscular, ao fornecer os nutrientes necessários para produção de proteína muscular. No entanto, análises complementares serão necessárias para evidenciar o parâmetro de caquexia.

REFERÊNCIAS

GENG, C.; CUI, C.; WANG, C.; LU, S.; ZHANG, M.; CHEN, D.; JIANG, P. Systematic Evaluations of Doxorubicin-Induced Toxicity in Rats Based on Metabolomics. **ACS omega**, 6(1),358–366.2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04677>. Acesso em 17 jul. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR DA SILVA. **Estimativa 2020:** incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2021.

JOHNSON – ARBOR. K.; DUBEY, R. Doxorubicin. StatPearls. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459232/>. Acesso em: 16 jul. 2021.

SONG, M.; VOGELSTEIN, B.; GIOVANNUCCI, EL.; WILLETT, WC.; TOMASETTI, C. Cancer prevention: Molecular and epidemiologic consensus. **Science**. 2018 Sep 28;361(6409):1317-1318. Disponível em: [10.1126/science.aau3830](https://doi.org/10.1126/science.aau3830). Acesso em: 16 jul. 2021.

SOUZA, R. A.; SANTOS, R. M.; OSÓRIO, R. A.; COGO, J. C.; PRIANTI JÚNIOR, A. C. G.; MARTINS, R. A. B. L.; RIBEIRO, W. Influência da suplementação aguda e crônica de creatina sobre as concentrações sanguíneas de glicose e lactato de ratos Wistar. **Revista**

Brasileira de Medicina do Esporte, 12, 361-365. 2006. Disponível em:
<https://doi.org/10.1590/S1517-86922006000600012>. Acesso em: 05 ago. 2021.

VAN DER ZANDEN, S. Y.; QIAO. X.; NEEFJES. J. New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin. **The FEBS journal**, 10.1111/febs.15583. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/febs.15583>. Acesso em: 17 jul.2021.

WEBSTER, J. M.; KEMPEN, L.; HARDY, R. S.; LANGEN, R. Inflammation and Skeletal Muscle Wasting During Cachexia. **Frontiers in physiology**, 11, 597675. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.597675>. Acesso em: 27 jul. 2021.