

ESTUDO DA AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL (CAT) NO RIM DE RATOS PORTADORES DE TUMOR WALKER 256 ADMINISTRADOS COM L-GLUTATIONA

Andrya Reder Hollatz (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Jacqueline Nelisis Zanoni (Orientador), e-mail: ra92971@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas / Maringá, PR.

Morfologia/Histologia.

Palavras-chave: síndrome da caquexia, rins, L-glutaciona 1%

Resumo

Inúmeras vias de sinalização intracelulares ligadas ao câncer e à caquexia são reguladas por espécies reativas de oxigênio e os antioxidantes podem desempenhar papel importante nesse processo. Um importante biomarcador nesse contexto é a capacidade antioxidante total (CAT), que determina o efeito sinérgico de vários antioxidantes presentes em uma amostra. O objetivo deste trabalho consistiu em avaliar o efeito do antioxidante L-glutaciona sobre a CAT dos rins de ratos Holtzman (*Rattus Norvegicus*) portadores de tumor de Walker-256. 16 ratos foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos de 4 animais cada: controle (C), controle tratado com L-glutaciona 1% (CGT), tumor de Walker-256 sem tratamento (TW) e tumor de Walker-256 tratado com L-glutaciona 1% (TWGT). Os animais doentes desenvolveram a síndrome de caquexia após 14 dias de período experimental. O índice de caquexia e a massa do tumor foram menores no grupo TWGT em comparação ao grupo TW, mas não significativos ($p > 0,05$). A diferença na CAT do rim foi notável entre os grupos TW e C, com uma redução significativa para o grupo doente não tratado (TW vs C, $p < 0,05$). A suplementação dos animais doentes com L-glutaciona resultou em aumento da significativa CAT em comparação ao grupo sem tratamento (TWGT vs TW, $p < 0,05$). Conclui-se que o efeito da L-glutaciona sobre a CAT do rim de ratos com síndrome de caquexia foi benéfico, aumentando a mesma a valores próximos aos do grupo controle.

Introdução

O câncer está entre as principais patologias crônicas não transmissíveis e os pacientes oncológicos apresentam extenso comprometimento da qualidade de vida. A caquexia, síndrome muito relevante nesses pacientes, é caracterizada por perda do controle da homeostase dos balanços energético e proteico. Além dos mediadores inflamatórios, o estresse oxidativo desempenha um importante papel na

síndrome, determinando a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO), em detrimento dos sistemas antioxidantes do organismo. O excesso de ERO pode causar dano a lipídeos, proteínas e ao DNA, inibindo sua função normal, e induzir reações de lipoperoxidação (BONA, 2010). O rim, devido à abundância de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, é um órgão altamente vulnerável aos danos causados por ERO, que estão intimamente ligadas à fisiopatologia do câncer e ao estado caquético (OZBEK, 2012).

Antioxidantes são substâncias capazes de diminuir a concentração de oxidantes, atrasar ou inibir a oxidação e unir radicais livres para evitar o início de reações em cadeia (ARAUZ et al., 2016). Um importante antioxidante existente no organismo é a glutathiona, um tripeptídeo que atua direta e indiretamente como um eliminador de radicais livres em muitos processos biológicos, incluindo a síntese de proteínas, metabolismo e proteção celular (BONA, 2010).

A literatura tem demonstrado que inúmeras vias de sinalização intracelulares ligadas ao câncer e à caquexia são reguladas por ERO e os antioxidantes poderiam desempenhar papel importante nesse processo. Um importante biomarcador nesse contexto é a capacidade antioxidante total (CAT), indicador que determina o efeito sinérgico de vários antioxidantes presentes em uma amostra, incluindo também os de baixo peso molecular. Assim, o objetivo deste trabalho consistiu em avaliar o efeito do antioxidante L-glutathiona sobre a CAT dos rins de 16 ratos Holtzman (*Rattus Norvegicus*) portadores de tumor de Walker-256.

Materiais e métodos

Com a aprovação do Comitê de Conduta Ética no Uso de Animais em Experimentação (CEAE) da Universidade Estadual de Maringá (UEM) sob o parecer CEUA nº 8617130120, foram utilizados 16 ratos adultos Holtzman (*Rattus Norvegicus*) machos. Esses foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos de 4 animais cada: controle (C), controle tratado com L-glutathiona 1% (CGT), tumor de Walker-256 sem tratamento (TW) e tumor de Walker-256 tratado com L-glutathiona 1% (TWGT). A indução tumoral foi feita por inoculação de uma suspensão de células tumorais Walker-256, injetada no flanco direito traseiro de cada animal. Após 14 dias de período experimental, obtiveram-se dados fisiológicos para determinar o índice de caquexia dos grupos TW e TWGT (GUARNIER et al., 2010) e os animais foram eutasiados. Coletou-se o rim para determinação da CAT através de quimiluminescência com o uso de luminômetro (REPETTO et al., 1996). Os resultados foram submetidos à análise estatística com os softwares Statistica 8.0 e Origin Pro 8.0, sendo realizados teste t de Student para o índice de caquexia e delineamento em blocos seguido de pós teste de Fisher para os demais resultados, adotando nível de significância de 5%.

Resultados e Discussão

Os animais doentes com e sem tratamento desenvolveram a síndrome de caquexia após 14 dias de período experimental, como resultado do desenvolvimento tumoral, que interfere no ganho de massa dos animais. O teste t de student não demonstrou diferença significativa do índice de caquexia e da massa do tumor entre os grupos TW e TWGT ($p > 0,05$, Tabela 1).

Tabela 1 Massa do tumor (g) e índice de caquexia (%) dos grupos tumor de Walker-256 (TW) e tumor de Walker-256 tratado com L-glutaciona a 1% (TWGT). Resultados expressos em média \pm erro padrão da média.

Parâmetros	TW	TWGT
Massa do tumor (g)	27 \pm 1,09	25,89 \pm 4,02
Índice de caquexia (%) ^a	27,26 \pm 2,50	22,62 \pm 3,55

^aÍndice de caquexia (%) = $([massa\ corporal\ inicial - massa\ corporal\ final + massa\ do\ tumor + ganho\ de\ massa\ do\ grupo\ C]) / (massa\ corporal\ inicial + ganho\ de\ massa\ do\ grupo\ C) \times 100$ (GUARNIER et al, 2010).

A diferença na capacidade antioxidante total do rim foi notável entre os grupos TW e C, com uma redução significativa para o grupo doente não tratado (TW vs C, $p < 0,05$, Figura 1). Essa redução indica depleção dos níveis de antioxidantes totais, como consequência do estresse oxidativo induzido pela evolução tumoral e pela síndrome de caquexia.

A suplementação dos animais doentes com L-glutaciona resultou em aumento significativo da CAT em comparação ao grupo sem tratamento (TWGT vs TW, $p < 0,05$, Figura 1), aproximando os valores aos do grupo controle (TWGT vs C, $p > 0,05$). Entre os grupos controle e controle tratado não houve diferença significativa (CGT vs C, $p > 0,05$).

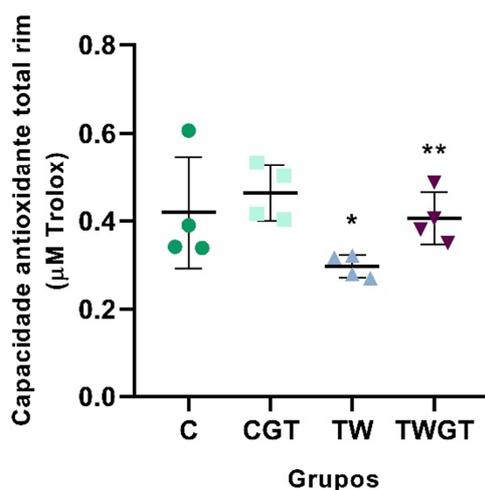


Figura 1 – Análise da capacidade antioxidante total, por μM de Trolox, no rim dos grupos experimentais controle (C), controle tratado com L-glutaciona 1% (CGT), tumor de Walker-256 sem tratamento (TW) e tumor de Walker-256 tratado com L-glutaciona 1% (TWGT).

*diferença significativa quando comparado ao grupo C ($p < 0,05$) e ** diferença significativa quando comparado ao grupo TW ($p < 0,05$).

Portanto, embora a suplementação com L-glutathiona não tenha impedido o desenvolvimento da síndrome de caquexia, ela foi eficaz em atenuar o estresse oxidativo induzido pela mesma, reaproximando a CAT do rim dos animais doentes àquela dos animais saudáveis.

Conclusões

Conclui-se que o efeito da L-glutathiona sobre a CAT do rim de ratos com síndrome de caquexia foi benéfico, aumentando a mesma a valores próximos aos do grupo controle. Apesar desses resultados, mais estudos devem aprofundar a avaliação do papel da L-glutathiona no tratamento de animais com câncer e síndrome de caquexia, além de investigar possíveis efeitos colaterais.

Agradecimentos

Agradeço à orientadora Jacqueline Nelisis Zanoni pelo auxílio, colaboração e esclarecimento. Ao CNPq pela concessão da bolsa e à Universidade Estadual de Maringá.

Referências

ARAUZ, J. *et al.* **Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage.** Annals of Hepatology, v. 15, n. 2, p. 160-17, 2016.

BONA, S. **Proteção antioxidante da quercetina em fígado de ratos cirróticos.** Dissertação, Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

GUARNIER, F. A. *et al.* **Time course of skeletal muscle loss and oxidative stress in rats with Walker-256 solid tumor.** Muscle Nerve. v. 42, n. 6, p. 950-958, 2010.

OZBEK, E. **Induction of oxidative stress in kidney.** International journal of nephrology, v. 2012, 2012.

REPETTO, M. *et al.* **Oxidative stress in blood of HIV infected patients.** Clinica Chimica Acta, v. 255, p. 107-117, 1996.