

EFEITOS DA QUERCETINA E DE PROBIÓTICOS ASSOCIADOS COM O CÂNCER COLORRETAL SOBRE A AORTA

Matheus Henrique Arruda Beltrame (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Lucas Casagrande, Juliana Colombo Martins Perles, Celia Regina de Godoy Gomes (Orientador), crggomes@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centros de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Ciências Biológicas / Morfologia

Palavras-chave: antioxidantes, vasos sanguíneos, morfologia.

Resumo:

Este estudo objetiva analisar e correlacionar os efeitos da suplementação com quercetina e probióticos sobre o sistema vascular no câncer colorretal induzido em modelos animais. Após pesagens, tratamento e administração dos suplementos nos ratos do estudo, de acordo com o grupo experimental, realizou-se a eutanásia, coleta e processamento do material histológico. As aortas torácicas dos animais foram coradas por Tricrômico de Masson, evidenciando músculo liso e colágeno, os quais foram contabilizados para se calcular a respectiva densidade de volume. Fez-se a morfometria da parede da aorta torácica, obtendo-se o diâmetro íntima-média. Realizou-se a Análise de Variância (ANOVA) nos dados obtidos, a um nível de significância de 95%. Foram observados padrões de alteração da densidade de volume de colágeno e músculo liso e do diâmetro da aorta nos grupos experimentais, entretanto os resultados não apresentaram significância estatística entre si. Fatores como a dose utilizada e o metabolismo interferem na ação do princípio ativo. A literatura confirma as propriedades benéficas cardiovasculares da quercetina e dos probióticos, entretanto, mais estudos ainda são necessários, com doses ajustadas, para elucidar as alterações morfológicas que os referidos compostos causam na parede arterial.

Introdução

Devido as suas propriedades antioxidantes, anticarcinogênicas e protetoras do sistema renal, cardiovascular e hepático, a quercetina tem se mostrado medida terapêutica alternativa quimiopreventiva e quimioterápica do câncer colorretal. Concomitantemente, reduz a disfunção endotelial, a pressão arterial e os danos cardiovasculares associados, prevenindo algumas patologias cardiovasculares (PATEL et al., 2018). Ademais, há evidências que a suplementação com probióticos auxilia mitigar os efeitos da disbiose intestinal, que ocasiona diminuição da função cardiovascular (HARDIN et al., 2019). Amparado à literatura, este estudo objetiva analisar e

correlacionar os efeitos da suplementação com quercetina e probióticos sobre o sistema vascular, especificamente a aorta, no câncer colorretal induzido em modelos animais. O papel da dieta e dos hábitos de vida na saúde geral do organismo é crucial, sendo que a utilização de substâncias, encontradas em fontes alimentares, como suplementos dietéticos com potencial ação positiva na saúde se mostra não só financeiramente, mas socialmente viável. Essas informações são relevantes para a compreensão ainda maior dos mecanismos biológicos por trás das ações promotoras da saúde por parte dos referidos compostos e sua relação íntima com o sistema vascular.

Materiais e métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Condução Ética no Uso de Animais em Experimentação (CEAE) da Universidade Estadual de Maringá sob parecer CEUA nº 1126010419. Foram utilizados 100 ratos adultos machos *Wistar*, distribuídos aleatoriamente em 5 grupos com 20 animais cada, a depender do tratamento realizado: Grupo Controle (C); Grupo Câncer Colorretal Quercetina (CQ); Grupo Câncer Colorretal Probiótico (CP); Grupo Câncer Colorretal Quercetina Probiótico (CPQ); Grupo Câncer Colorretal (CR). A indução do câncer colorretal ocorreu por injeção via intraperitoneal de 1,2-dimetilhidrazina (DMH) 40 mg/kg duas vezes por semana durante duas semanas. Para os respectivos grupos, a suplementação ocorreu com quercetina microencapsulada 10 mg/Kg diariamente e a administração do probiótico em solução de concentração 5×10^7 UFC no volume adequado ao peso do animal - ambos administrados por gavagem. De cada grupo, 6 animais foram selecionados para eutanásia e coleta do material histológico, totalizando 30 animais. Realizou-se eutanásia por superdosagem de tiopental (150 mg/kg) intraperitoneal. As aortas torácicas dos 30 animais foram coletadas, preparadas histologicamente e coradas por Tricrômico de Masson, tomando-se a medida íntima-média para morfometria da parede do vaso e quantificação, na túnica média, da densidade de volume (Vv) de colágeno e músculo liso. Para cada animal foram estudados 9 cortes histológicos em campos microscópicos aleatórios e a contagem de pontos foi realizada através de um sistema-teste com 36 pontos, totalizando 324 pontos. A análise procedeu por sistema de vídeo-microscópico associado a um sistema de captura de imagem. O processamento estatístico utilizou análise de variância (ANOVA), com teste de comparação múltipla e pós-teste de Tukey a nível de significância de 95% ($p < 0,05$).

Resultados e Discussão

Os ratos que apresentaram maior peso foram do grupo CR ($465,8g \pm 18,23g$), ao passo que os animais mais leves se encontraram no grupo CQP ($424,1g \pm 26,17g$), porém nenhum dado apresentou significância entre si (Tabela 2).

Tabela 2. Pesos dos animais durante o período experimental (média \pm desvio padrão) e expressos em gramas.

Grupos	Peso inicial	Peso final	Ganho de peso
C	278.1 \pm 27.16	456.4 \pm 32.23	178,3
CP	255.0 \pm 12.65	453.4 \pm 32.81	198,4
CQ	244.0 \pm 22.43	446.3 \pm 38.95	202,3
CQP	238.8 \pm 13.95	424.1 \pm 26.17	185,3
CR	255.8 \pm 18.96	465.8 \pm 18.23	210,0

p= 0.10 (peso dos animais final)

Com relação à espessura da aorta torácica, o maior diâmetro-médio foi observado no grupo C (454,1 μ m \pm 131,3 μ m) e o menor diâmetro, no grupo CQP (395,4 μ m \pm 55,27 μ m). Quanto à Vv de músculo liso, a maior proporção foi encontrada no grupo C (16,64% \pm 2,15%), e a menor, no grupo CP (12,13% \pm 2,23%). Já para a Vv de colágeno, a maior proporção encontrada foi a do grupo CP (27,97% \pm 5,52%), e a menor, no grupo CR (19,37% \pm 4,92%). Os valores de diâmetro íntima-média, da Vv de músculo liso e da Vv de colágeno não apresentaram significância entre si (Tabela 3).

Tabela 3. Média e desvio padrão do diâmetro íntima-média (espessura) e das densidades de Volume (Vv) de colágeno e músculo liso das aortas analisadas

Grupos	Espessura (μ m)	Vv músculo (%)	Vv colágeno (%)
C	454.1 \pm 131.3	16.64 \pm 2.15	26.57 \pm 7.79
CP	444.8 \pm 51.46	12.13 \pm 2.23	27.97 \pm 5.52
CQ	405.1 \pm 44.46	14.57 \pm 4.08	22.50 \pm 3.91
CQP	395.4 \pm 55.27	15.68 \pm 2.31	22.13 \pm 1.59
CR	397.3 \pm 43.90	13.46 \pm 2.33	19.37 \pm 4.92

*Espessura p= 0,57**Vv músculo p= 0,15**Vv colágeno p= 0,09*

O grupo CQP foi o que apresentou menor ganho de peso e Patel et al. (2018) demonstraram a ação da quercetina como controladora do perfil lipídico, da dislipidemia e preventiva da obesidade. Alguns benefícios cardiovasculares dos probióticos são demonstrados na literatura, como redução do colesterol, diminuição da glicemia e redução do índice de massa corporal. Pesquisadores demonstraram que a dieta suplementada com quercetina, apesar de causar redução na espessura da túnica média da parede da aorta, não causou alterações patológicas no funcionamento cardíaco (DANZI et al., 2003). Nesse contexto, observou-se uma redução do diâmetro íntima-média nos grupos suplementados com quercetina (CQ e CQP). Apesar da não significância estatística entre os grupos, nota-se que houve uma redução do diâmetro íntima-média, quando comparado ao do Grupo C. Com relação à Vv de colágeno, observa-se que a hipótese nula do teste estatístico (de que as médias entre os grupos são diferentes), foi rejeitada, portanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de animais. Wang et al. (2012) notaram que não houve alteração

significativa na estrutura colágena da aorta de ratos suplementados com quercetina em comparação ao grupo controle, corroborando esses achados. No Grupo Controle, foi encontrada a maior Vv de músculo liso entre os grupos estudados, ocorrendo diminuição em todos os demais grupos induzidos ao câncer colorretal, apesar da não significância estatística. Tal resultado pode ser explicado nos achados de Li et al. (2017), em que as células cancerígenas colorretais induziram a apoptose das fibras musculares lisas vasculares. Nota-se um potencial dos probióticos e da quercetina como suplementos dietéticos com efeitos benéficos cardiovasculares, entretanto ainda há ambiguidade a respeito da cepa e da dose dos suplementos para alcançar o impacto positivo na saúde, além de que fatores como a genética e o sistema imune do indivíduo podem afetar sua eficácia. Deste modo, as alterações não significativas da morfologia da aorta dos modelos de estudo podem estar diretamente relacionadas ao tempo de tratamento metodologicamente utilizado, sendo necessária readequação e futuros estudos para fins comprovativos maiores.

Conclusões

A suplementação com quercetina e probióticos associada ao câncer colorretal causa repercussões benéficas nos componentes do sistema vascular sanguíneo. Entretanto, alterações mais pronunciadas necessitam de um tempo experimental maior para serem evidenciadas. Portanto, mais estudos são necessários para descrever com maior riqueza de detalhes as alterações morfológicas na aorta causadas por essas substâncias.

Agradecimentos

Agradeço à Fundação Araucária pela concessão da bolsa e a minha orientadora.

Referências

DANZI, S. et al. **Triiodothyronine-mediated myosin heavy chain gene transcription in the heart.** American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, v. 284, n. 653-6, 1 jun. 2003.

HARDIN, S. J. et al. **Diet-induced chronic syndrome, metabolically transformed trimethylamine-N-oxide, and the cardiovascular functions.** Reviews in Cardiovascular Medicine, v. 20, n. 3, p. 121–128, 2019.

LI, W.W. et al. **Human colorectal cancer cells induce vascular smooth muscle cell apoptosis in an exocrine manner.** Oncotarget, v. 8, n. 37, p. 62049, 2017.

PATEL, R. V. et al. **Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent.** European Journal of Medicinal Chemistry. Elsevier Masson SAS, v. 15 jul. 2018.

WANG, L. *et al.* **Quercetin, a flavonoid with anti-inflammatory activity, suppresses the development of abdominal aortic aneurysms in mice.** European Journal of Pharmacology, v. 690, n. 1-3, p. 133-141, 2012.