

EFEITOS DA QUERCETINA, DOS PROBIÓTICOS E DO CÂNCER COLORRETAL SOBRE O SISTEMA DE FIBRAS ELÁSTICAS DA AORTA TORÁCICA

Matheus Henrique Arruda Beltrame (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Lucas Casagrande, Juliana Vanessa Colombo Martins Perles, Celia Regina de Godoy Gomes (Orientador), e-mail: ra114467@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro 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 analisou e correlacionou os efeitos da suplementação com quercetina e probióticos sobre o sistema vascular no câncer colorretal induzido em modelos animais, especialmente no componente elástico da túnica média da aorta. Foi realizada análise estereológica e morfométrica, com coloração pelos métodos de Weigert oxidado e HE e aferições do diâmetro íntima-média, densidade de volume de tecido elástico e população celular, com processamento estatístico por análise de variância. Observou-se padrões de alteração na comparação múltipla entre os grupos, entretanto sem grandes diferenças estatisticamente significativas. Mais estudos são necessários, com aumentos de dose e período experimental para elucidar possíveis alterações estruturais da parede vascular.

Introdução

A quercetina é um composto flavonoide (3, 3', 4', 5, 7-pentahidroxiflavona), cuja abundância representa 75% dos flavonoides da dieta, encontrado em fontes alimentares comuns, como maçã, chás, cebola, grãos, entre outros. Os benefícios de seu consumo estão pautados em suas características anti-inflamatórias, anti-carcinogênicas, antivirais, antioxidantes e inibidoras da peroxidação lipídica, da agregação plaquetária e da permeabilidade capilar, portanto configurando um modulador do sistema cardiovascular e um potencial agente quimiopreventivo e quimioterápico (LI et al., 2016).

Os probióticos são definidos como substâncias que estimulam a proliferação de microrganismos, especialmente aqueles com propriedades benéficas, como os encontrados no trato gastrointestinal (TGI). Possuem papel fundamental na homeostase de diversos sistemas corporais, como o cardiovascular e o próprio digestório, com ações relacionadas, por exemplo, à redução do risco cardiovascular, diminuição dos níveis de colesterol e controle da disbiose intestinal, esta representa um processo comum em doenças inflamatórias intestinais e está associada a patologias, como o câncer colorretal (ETTINGER et al., 2014).

As doenças cardiovasculares e o câncer configuram um grande problema de saúde pública. Com o avanço da farmacoterapia, medicamentos muito eficazes vêm sendo desenvolvidos, entretanto eles não são acessíveis a grande maioria da população. A literatura tem fundamentado o papel da quercetina e de probióticos na atenuação ou inibição da progressão de diversas doenças, como cânceres e doenças cardiovasculares. A dieta e os hábitos de vida refletem na saúde geral do organismo de forma crucial, sendo que a utilização de substâncias, encontradas em fontes alimentares, como suplementos dietéticos com potencial ação quimiopreventiva, quimioterápica é benéfica ao sistema cardiovascular e se mostra não só financeiramente, mas socialmente viável e de fácil acesso à população. Além disso, apesar dos variados estudos no tema, faltam referências na literatura apontando as alterações morfológicas que a suplementação com quercetina e probióticos causam nas túnica da parede arterial. 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 Conduta Ética no Uso de Animais em Experimentação (CEAE) da Universidade Estadual de Maringá sob parecer CEUA n° 1126010419. Foram utilizados 30 ratos adultos machos Wistar, distribuídos aleatoriamente em 5 grupos com 6 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.

Realizou-se eutanásia por superdosagem de tiopental (150 mg/kg) intraperitoneal. As aortas torácicas dos 30 animais foram coletadas, preparadas histologicamente e coradas pelo método de Weigert Oxidado com permanganato de potássio, para visualização do sistema de fibras elásticas (maduras, elaunínicas e oxitalânicas), e pelo método de HE (Hematoxilina e Eosina), para quantificação da densidade numérica da população celular. Tomou-se a medida íntima-média para morfometria da parede do vaso e quantificação, na túnica média, da densidade de volume (Vv) de tecido elástico e população celular (Na). 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 (para a densidade de volume de tecido elástico) e um sistema-teste de $2066 \mu\text{m}^2$ de área teste (para a população celular). 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 1). Apesar da não significância estatística, o grupo CQP apresentou menor ganho de peso final, ingerindo a mesma dieta que os demais grupos. Há abundantes trabalhos na literatura que corroboram o papel da quercetina e de probióticos na prevenção do sobrepeso e obesidade, via regulação das vias metabólicas do colesterol e dos triacilgliceróis, além da redução da glicemia e do índice de massa corporal, culminando em redução do risco cardiovascular (GUILLERMO GORMAZ et al., 2015).

Tabela 1 – 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 (*p*-valor do 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 densidade de volume de tecido elástico, a maior proporção foi encontrada no grupo CQP (34.74% $\pm$ 4.56%), e a menor, no grupo CP (22.2% $\pm$ 12,36%). Já para a densidade de população celular, a maior razão (células/ μ m²) encontrada foi a do grupo C (8.47 $\times 10^{-3}$ $\pm$ 0.73 $\times 10^{-3}$), e a menor, no grupo CQP (6.05 $\times 10^{-3}$ $\pm$ 0.90 $\times 10^{-3}$).

Tabela 2 – Média e desvio padrão do diâmetro íntima-média (espessura), da densidade de volume de tecido elástico (Vv) e da população celular (Na) das aortas analisadas, com indicação de significância da análise de variância (ANOVA)

Grupos	Espessura (μ m)	Vv tec. elástico (%)	Na (células/ μ m ²)
C	454.1 $\pm$ 131.3	33.02 $\pm$ 6.16	8.47 $\times 10^{-3}$ $\pm$ 0.73 $\times 10^{-3}$ (a)(b)(c)
CP	444.8 $\pm$ 51.46	22.20 $\pm$ 12.36	7.09 $\times 10^{-3}$ $\pm$ 0.72 $\times 10^{-3}$ (a)
CQ	405.1 $\pm$ 44.46	34.32 $\pm$ 4.57	6.93 $\times 10^{-3}$ $\pm$ 0.84 $\times 10^{-3}$ (b)
CQP	395.4 $\pm$ 55.27	34.74 $\pm$ 4.56	6.05 $\times 10^{-3}$ $\pm$ 0.90 $\times 10^{-3}$ (c)
CR	397.3 $\pm$ 43.90	29.31 $\pm$ 14.30	7.34 $\times 10^{-3}$ $\pm$ 0.56 $\times 10^{-3}$

Espessura *p* = 0,57 / **Vv** *p* = 0,18 / **Na** *p* < 0,005 / **Significância:** (a) C x CP (*p*-adj = 0.03); (b) C x CQ (*p*-adj = 0.01); (c) C x CQP (*p*-adj < 0.0001), onde *p* representa o “*p*-valor” e *p*-adj o “*p*-valor ajustado”

Na análise de variância (ANOVA), os valores de diâmetro intima-média e da Vv de tecido elástico não apresentaram significância entre si, entretanto os valores de densidade numérica da população celular apresentaram graus de significância variados entre si, conforme exposto na Tabela 2, sendo baixa a significância entre os conjuntos C x CP e C x CQ e alta a significância entre os grupos C e CQP, sendo ausente a significância estatística entre os demais pares. Tal diferença de população celular, marcada pela contagem dos núcleos das células musculares lisas da túnica média da aorta, são corroboradas com os achados de Li et al. (2017), em que modelos animais com câncer colorretal – todos os grupos de nosso estudo, exceto pelo Controle, que representa o maior valor de população celular – sofriam apoptose nas fibras musculares lisas vasculares.

Conclusões

A suplementação com quercetina e probióticos, associados ao câncer colorretal, não produziu alterações morfológicas significativas no componente elástico e na população celular da túnica média da aorta de ratos em experimentação. Entretanto, um período experimental mais longo e com maior dosagem dos suplementos se faz necessário para evidencição de possíveis alterações com maior riqueza de detalhes histológicos, além de que fatores como a genética do indivíduo e sistema imune podem alterar a absorção e biodisponibilidade dos compostos administrados.

Agradecimentos

Agradeço à Fundação Araucária pela concessão da bolsa; a minha orientadora pelo acompanhamento durante todo o trabalho; e à Universidade Estadual de Maringá pela oportunidade.

Referências

- ETTINGER, G. et al. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. **Gut microbes**, v. 5, n. 6, p. 719-728, 2014.
- GUILLERMO GORMAZ, J.; QUINTREMIL, S.; RODRIGO, R.. Cardiovascular disease: a target for the pharmacological effects of quercetin. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 15, n. 17, p. 1735-1742, 2015.
- 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.
- LI, Y. et al. Quercetin, inflammation and immunity. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 167, 2016.

31º Encontro Anual de Iniciação Científica
11º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



10 e 11 de novembro de
2022