

## **CARACTERIZAÇÃO DA CAQUEXIA INDUZIDA PELA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CAMUNDONGOS BALB/C**

Victor Araujo Correa<sup>1</sup>; Kaltinaitis Benetton Nunes Hypolito dos Santos<sup>2</sup>;  
Miguel Luiz Batista Jr<sup>3</sup>.

Estudante do curso de biomedicina, e-mail: Viktor-araujo@hotmail.com<sup>1</sup>

Estudante de Mestrado do curso de Engenharia Biomédica da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: kaltinaitis@hotmail.com<sup>2</sup>

Professor da Universidade Mogi das Cruzes; e-mail: miguelj@umc.br<sup>3</sup>

Área de conhecimento: Fisiologia de Órgãos e Sistemas

Palavra-chave: Caquexia, tecido adiposo, doença renal crônica e Doxorubicina.

### **INTRODUÇÃO**

A caquexia é considerada uma síndrome multifatorial de fisiopatologia ainda desconhecida, caracterizada por uma diminuição da massa gorda e massa magra (ARGILÉS et al. 2010; BATISTA JR, M. L. et al. 2016). A caquexia pode ser consequência de várias doenças crônicas como, câncer, insuficiência cardíaca, doença renal crônica dentre outras (BLUM, D. et al. 2014). Pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágio avançado apresentam prevalência de caquexia variável entre 30 a 60% (HAEHLING et al., 2012). Acredita-se que a caquexia associada à DRC, leva ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, liberadas tanto para os tecidos centrais, quanto para os periféricos, como, por exemplo, o tecido adiposo, órgão mais afetado durante a síndrome caquética (SLEE, A.D. 2012). A indução experimental da DRC pode ser manipulada através da técnica descrita pela primeira vez em 1976 por Bucciarelli, a qual utiliza um fármaco denominado doxorubicina (DOX), que em altas doses tem a capacidade de induzir lesão renal e consequentemente DRC (LEE, V. W. S., HARRIS, D. C. H., et al. 2011). Este quadro é precedido da instalação de um quadro inflamatório sistêmico, acompanhado de redução na massa corporal (PASCALINE M. A. et al. 2014). No entanto, há poucos dados presentes na literatura acerca dos possíveis efeitos gerados no tecido adiposo (TA) durante a caquexia induzida pela DRC. Desta forma, o presente projeto tem como objetivo padronizar o modelo experimental de caquexia induzido pela DRC em camundongos, através do estudo temporal do desenvolvimento da síndrome, sob o aspecto do comportamento das massas corporal e tecidual, em especial o tecido adiposo, visto que, o modelo mais utilizado para o estudo da caquexia é por tumor, a indução da síndrome pela DRC ainda não é muito explorada.

### **OBJETIVO**

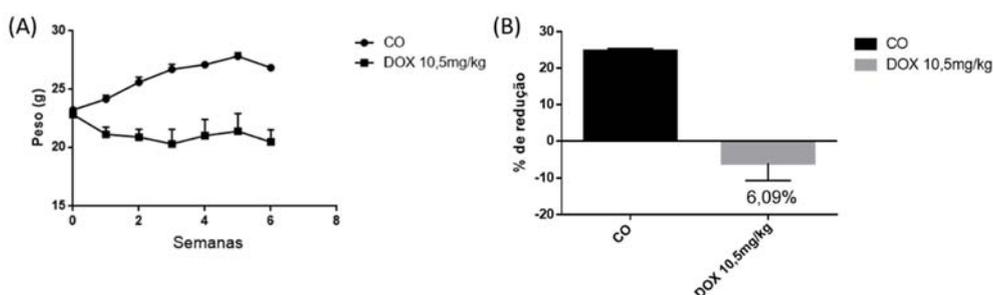
Estudar a evolução da caquexia decorrida a DRC induzida pelo fármaco DOX, a partir da análise temporal da massa total dos animais e alterações morfológicas nos diferentes estoques de tecido adiposo branco (TAB).

## METODOLOGIA

Os animais foram divididos em 2 grupos, sendo controle (CO) e Doxorubicina 10,5 mg/kg (DOX). Após a inoculação do fármaco, tais animais tiveram seu peso avaliado pelo período de 6 semanas, com o fim deste período experimental os camundongos foram sacrificados e passados por procedimentos cirúrgicos, permitindo assim a coleta dos diferentes depósito de tecido adiposo branco (SC, EP e ME), dos músculos (gastrocnêmio, EDL e sóleo) e órgãos (coração, rim e fígado), para a realização de suas pesagens e somente os estoques de TAB o rim foi realiza análises histológicas. Para a análise estatística foi utilizado o Mann-Whitney test. O valor adotado para significância foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

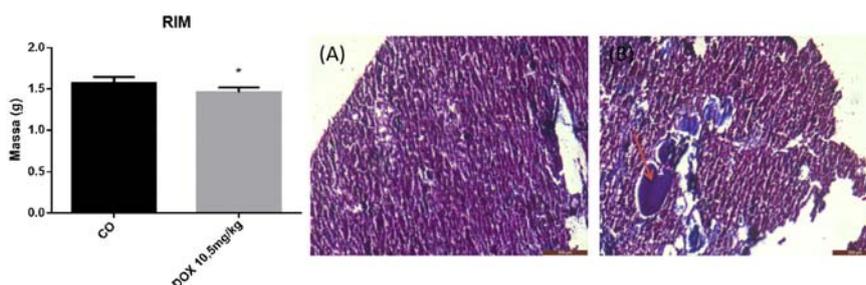
## RESULTADO E DISCUSSÃO

Uma característica clínica da caquexia é a redução periódica da massa corporal total (EBNER, N.et.al., 2013), o gráfico na figura 1 A apresenta a evolução da massa corpórea durante o período experimental, e em 1 B a porcentagem da redução da massa corporal total entre o dia em que os animais possuíam seu maior peso até a penúltimo dia dos animais, antes do seu sacrifício.



**Figura 1:** O gráfico A demonstra a evolução do peso corporal dos animais do grupo controle (CO) e doxorubicina (DOX) que receberam a dose de 10,5 mg/kg do fármaco, o gráfico B apresenta a % de redução de massa corporal, do dia em que os animais possuíam o seu maior peso até o penúltimo dia dos animais. Para análise estatística foi utilizado o Mann-Whitney test considerando significativo quando  $*p < 0,05$ .

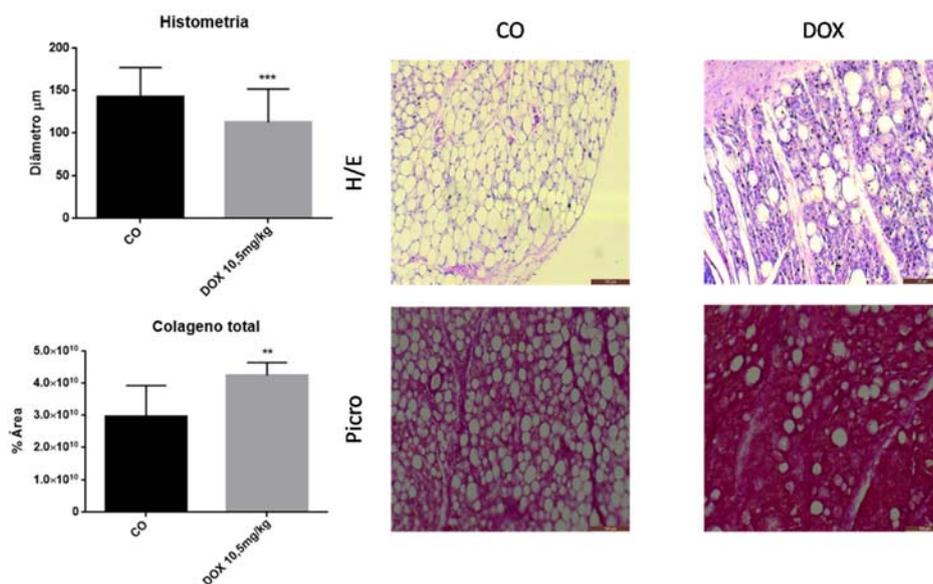
Ao observar a figura 1A, é possível notar que os camundongos que receberam o fármaco não apresentaram redução significativa na sua massa corporal, quando comparado com seu CO, porém os animais mostraram uma redução de massa corporal total de 6,09%, quando realizado uma análise intra-grupo, relacionando o dia em que os animais possuíam o seu maior peso, durante o período experimental e o penúltimo dia, visto que, a redução da massa corporal é um dos principais marcadores clínicos da síndrome caquética (FEARON, K.et.al., 2011).



**Figura 2:** O gráfico apresenta a massa relativa dos rins dos animais dos grupos CO e DOX na concentração de 10,5 mg/kg. Para análise estatística foi utilizado o teste Mann-Whitney test considerando significativo quando  $*p < 0,05$ . Ao lado encontra-se as análises histológicas do tecido renal dos camundongos, coradas com Tricrômio de Masson, no aumento de 100X. (A) representa o animal grupo CO, (B) grupo DOX (10,5 mg/kg).

De acordo com o gráfico apresentado na figura 2 é evidenciado que o rim demonstrou-se afetado, uma vez que, seu peso relativo exibiu-se reduzido no grupo DOX, por via deste resultado, foi realizada a análise morfológica do órgão, onde foi observado o aumento da matriz extracelular e dilatação tubular generalizada (seta). Sendo assim, podemos inferir que houve a lesão renal no grupo DOX, pela presença de anormalidades estruturais no órgão, tanto macroscopicamente e microscopicamente.

Já é bem descrito na literatura que na caquexia ocorre o remodelamento do TA principalmente do estoque de tecido adiposo subcutâneo (TASC) (MIGUEL L. BATISTA JR. et al., 2016), portanto após a coleta dos estoques de TAB foram realizadas análises histológicas, para evidenciar se ocorreram alterações no tecido.



**Figura 3:** Análises histológica do tecido adiposo subcutâneo (TASC) dos camundongos do grupo CO e DOX, coradas com Hematoxilina e Eosina (H/E) e Picro Sirius (Picro) no aumento de 200X. Para análise estatística foi utilizado o teste *Mann-Whitney test*.  $*p < 0,05$ ,  $**p < 0,01$ ,  $***p < 0,0001$ .

Conforme a figura 3 é possível notar que as células do estoque de TASC apresentam-se atrofiadas no grupo DOX junto a uma maior concentração de colágeno total, expondo assim, um aumento na matriz extracelular, desta forma mostrando o remodelamento do tecido.

Apesar do adipócito apresentar-se atrofiado, o peso relativo do tecido não foi afetado, contudo, é especulado que isto pode ser devido ao aumento do colágeno total deixando o tecido mais fibroso, portanto deixando mais pesado.

## CONCLUSÃO

De acordo com nossos resultados, é possível afirmar que a concentração de 10,5 mg/kg do fármaco foi eficaz na indução da DRC em estado avançado, visto que, os animais

que receberão o fármaco possuíram uma pequena redução de massa corporal total, quando relacionado o dia do seu maior peso com o seu penúltimo dia, acompanhada de alterações morfológicas no TASC, com tudo é possível dizer que o animal que recebeu o fármaco pode estar no início da pré-caquexia.

## REFERENCIAS

ARGILÉS, J. M; ANKER, S. D; EVANS, W. *Journal Oncology*. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome, **J. Am. Med. Dir. Assoc.**, 2010.

BATISTA, JR., M. L; HENRIQUES, F. S; NEVES, R.X; OLIVAN, M. R; MATOS-NETO, E. M; ALCÂNTARA, P. S. M; MAXIMIANO, L. F; OTOCH, J. P; ALVES, M. J; SEELAENDER, M. Cachexia-associated adipose tissue morphological rearrangement in gastrointestinal cancer patients. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**. 2016 Mar; 7(1): 37–47.

BLUM, D; STENE, G. B; SOLHEIM, T. S; FAYERS, P; HJERMSTAD, M. J; BARACOS, V. E; FEARON, K; STRASSER, F; KAASA, S. Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model—a study based on data from an international multicenter project (EPCRC-CSA). *Annals of Oncology* 25: 1635–1642, 2014

EBNER, N.; SPRINGER, J.; KALANTAR-ZADEH, K. *et al*. Mechanism and novel therapeutic approaches to wasting in chronic disease. **Maturitas** 75, 199–206. 2013

FEARON, K.; STRASSER, F.; ANKER, S. D.; BOSAEUS, I.; BRUERA, E.; FAINSINGER, R. L.; JATOI, A.; LOPRINZI, C.; MACDONALD, N.; MANTOVANI, G.; DAVIS, M.; MUSCARITOLI, M.; OTTERY, F.; RADBRUCH, L.; RAVASCO, P.; WALSH, D.; WILCOCK, A.; KAASA, S.; BARACOS, V. E. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus, **Lancet Oncol**. 2011.

HAEHLING, S.; ANKER, S. D.; Cachexia as major underestimated unmet medical need: Facts and numbers. **International Journal of Cardiology** 161 121–123. 2012

LEE, V.; W. S.; HARRIS, D. C. H. Adriamycin nephropathy: A model of focal segmental glomerulosclerosis. **J. Nephrology** 16 (2011) 30–38.

PASCALINE, M. A.; FITSUM GUEBRE-EGZIABHER.; CHRISTOPHE O. S. Leptin as an uremic toxin: Deleterious role of leptin in chronic kidney disease, **J. Elsevier**. *Biochimie* 105 (2014) 12e21

SLEE, A. D. Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease, **Nutrition & Metabolism**, 9; 36. 2012