

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

Victor Araujo Correa¹; Kaltinaitis Benetton Nunes Hypolito dos Santos²;
Miguel Luiz Batista Jr³.

Estudante do curso de biomedicina, e-mail: Viktor-araujo@hotmail.com¹

Estudante de Mestrado do curso de Engenharia Biomédica da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: kaltinaitis@hotmail.com²

Professor da Universidade Mogi das Cruzes; e-mail: miguelj@umc.br³

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, tal síndrome é caracterizada por uma diminuição da massa gorda e massa magra (ARGILÉS *et al.* 2010). A caquexia pode vir como 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) avançada 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.

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.

METODOLOGIA

Os animais foram divididos em 3 grupos, sendo controle (CO), Doxorubicina 100 mg/kg (DOX 100 mg/kg) e Doxorubicina 150 mg/kg (DOX 150 mg/kg). Após a inoculação do fármaco, tais animais tiveram seu peso avaliado pelo período de 6 semanas, com o fim do período os camundongos foram sacrificados e passados por procedimentos cirúrgicos, permitindo assim a coleta dos diferentes depósitos de tecido adiposo branco (SC, EP, RP 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 foram realizado análises histológicas. Para a análise estatística foi utilizados a ANOVA, seguida do pós-teste de *Tukey*. O valor adotado para significância foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 1, apresentamos os dados de massa corporal relativos à porcentagem de redução da massa corpórea total, de modo que o grupo DOX 150mg/kg demonstrou a maior taxa de redução comparada com os outros grupos, atingindo redução de aproximadamente de 12 %.

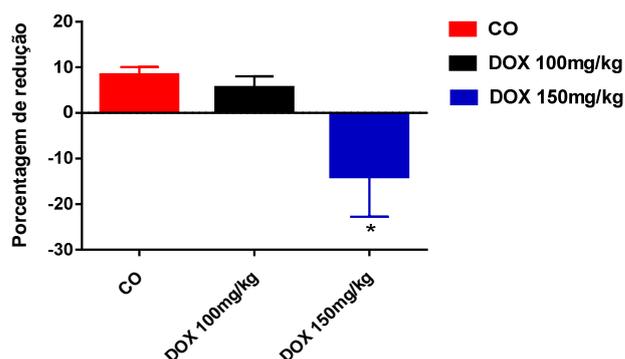


Figura 1: O gráfico corresponde a porcentagem de redução do peso dos camundongos do grupo CO e DOX no ultimo dia, antes do sacrifício. Para análise estatística foi utilizado o *Anova one – way* seguido pelo pós teste *Turkey* com significância estipulada em* $p < 0,05$ CO x DOX 150 mg/kg.

Já bem elucidado na literatura que uma redução maior que de 5% da massa corpórea classifica o indivíduo a um estágio de caquexia (BLUM, D. *et. al.* 2014). Dessa forma os resultados obtidos demonstram a principal característica do quadro de caquexia nos animais que receberam a concentração de 150 mg/kg. Como mencionado, a DRC é definida pelas lesões do parênquima renal e/ou pela diminuição da função renal (*National Kidney Foundation*, 2002), portanto para que fosse possível visualizar se o animal obteve a DRC, foi feito análises histológicas com os tecidos renais dos camundongos.

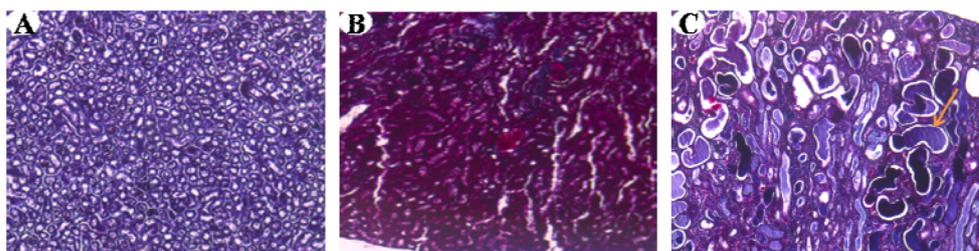


Figura 2: A imagem representa as análises histológicas com o tecido renal dos camundongos, corado com Tricrômio de Masson, no aumento de 10X. (A) representa o animal grupo CO, (B) grupo DOX 100 mg/kg e (C) o grupo DOX 150 mg/kg.

Na análise histopatológica (figura 2) o córtex renal aparece corado pelo tricômico de Masson para melhor visualização da área intersticial, de modo que os animais cuja dose de 150mg/kg foi administrada via caudal (figura 2 C) foi possível observar o aumento da matriz extracelular, dilatação tubular generalizada (seta), assim pode inferir que houve a lesão renal quando comparamos com os animais controle (figura 2 A). Já o grupo que recebeu a dose de 100mg/kg não demonstrou nenhuma alteração morfológica. Após a coloração com Hematoxilina/Eosina das análises histológicas dos estoques de TAB, foi realizado análises histométricas para verificar a atrofia nas células

adiposas, de maneira que durante o desenvolvimento da síndrome a atrofia dos adipócitos é outro marcador importante.

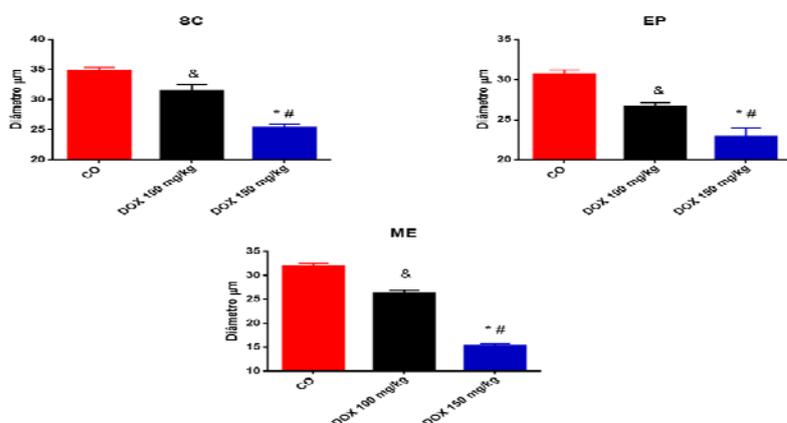


Figura 3: A imagem representa as análises histométricas realizadas dos seguintes estoques de TAB: SC, EP e ME, dos animais do grupo CO, DOX 100 mg/kg e DOX 150 mg/kg. Para análise estatística foi utilizado o *Anova one – way* seguido pelo pós teste *Tukey* com significância estipulada em * $p < 0,0001$ CO x DOX 150 mg/kg, & $p < 0,0001$ CO x DOX 100 mg/kg e # $p < 0,005$ DOX 100 mg/kg x 150 mg/kg. O diâmetro dos adipócitos (figura 3) demonstrou-se diminuída nos estoques SC, EP e ME, apresentando assim uma das características da síndrome, contudo a indução da caquexia decorrida por DRC mostrou-se suscetível aos resultados encontrados com um modelo experimental tumoral já bem caracterizado (FEARON, K. *et al.*, 2011)

CONCLUSÃO

- ✓ A dose de 150 mg/kg do fármaco DOX foi eficaz na indução da DRC.
- ✓ Os animais que receberam a dose de 150 mg/kg da DOX, apresentaram uma redução de massa corporal total.
- ✓ Atrofia das células adiposas com um aumento de células inflamatórias infiltradas.

REFERÊNCIAS

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

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.

DRURY R, WALLINGTON E. *Carleton's Histological Techniques*. 5ª ed. Oxford :**Oxford University Press**, 1980.

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, C.T.; LEE, C.H.; SU, Y.; CHANG, Y.C.; TSAI, T.L.; CHENI, J.B. The relationship between inflammatory markers, leptin and adiponectin in chronic hemodialysis patients. **Int. J. Artif. Organs**. 2004; 27:835-41.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. **Am. J. Kidney Dis.** 39, S1-S266, 2002

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