

# AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO NO INTESTINO DE RATOS SUBMETIDOS

## À CARCINOGENÊSE HEPÁTICA E AÇÃO DA MELATONINA

MORAES, M.S. MOREIRA, A.J.; BONA, S.; RODRIGUES, G.R.; FILLMANN, H.S.; PICADA, J; MARRONI, N.P.

Laboratório Experimental de Hepatologia e Gastroenterologia - HCPA

### INTRODUÇÃO

As lesões hepáticas podem causar danos ao DNA e originar câncer através de mutações ou deleções nos genes supressores tumorais. Elas também levam a um impacto na homeostase intestinal por mecanismos que incluem alterações no estado redox. O dano oxidativo, resultante do estresse oxidativo (EO), contribui para a patogênese e progressão de doenças hepáticas e de tecidos adjacentes e o uso de antioxidantes (AO) pode retardar a formação de radicais livres. Assim, o presente estudo avaliou:

**o estresse oxidativo no intestino de ratos e o efeito da melatonina (MLT), em períodos diferentes de tratamento, em um modelo de carcinogênese hepática induzida por dietilnitrosamina (DEN).**

### MATERIAIS E MÉTODOS

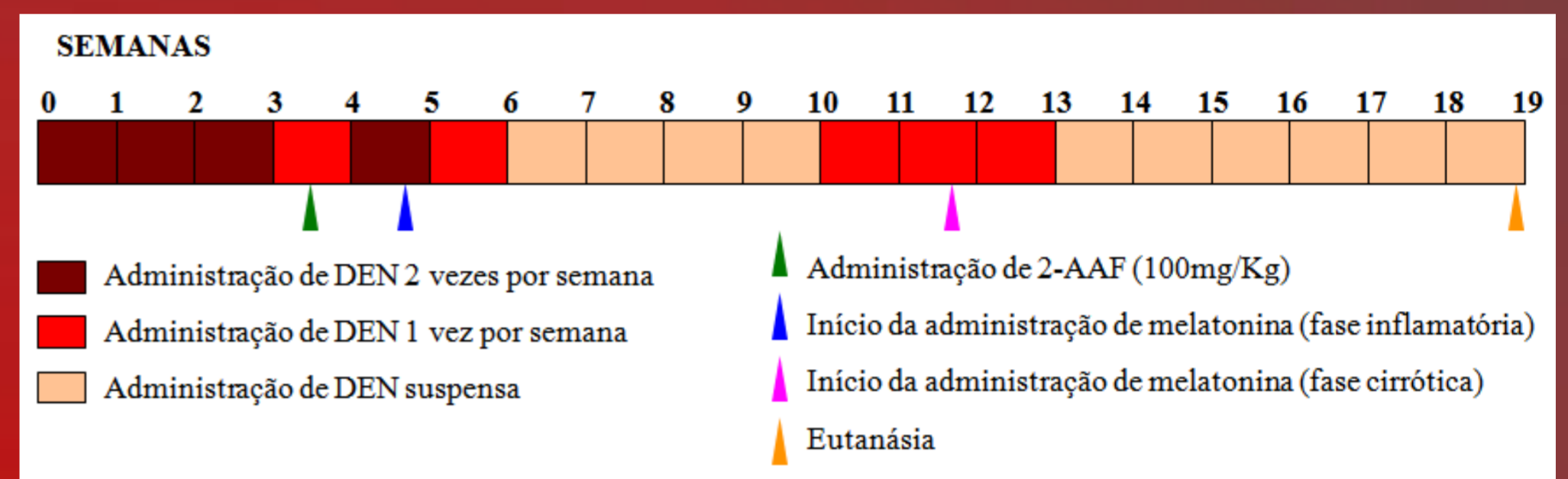
Animais: ratos *Wistar* machos, com peso médio de 140g.

Grupos Experimentais (n=12):

- Controle (CO);
- Controle + Melatonina (CO+MLT);
- Dietilnitrosamina (DEN);
- DEN + Melatonina a partir da 5ª semana (DEN+MLT<sub>5</sub>);
- DEN + Melatonina a partir da 12ª semana (DEN+MLT<sub>12</sub>).



Desenho Experimental:



Dietilnitrosamina: administração intraperitoneal 50mg/kg de peso corporal por um período crônico e intermitente.

Melatonina: administração oral, 20mg/L na água de beber, com início na 5ª ou na 12ª semana posteriores à exposição à DEN.

Análises das enzimas de integridade hepática AST, ALT, FA e  $\gamma$ GT : métodos de rotina do HCPA.

Avaliação da mutagenicidade nas células intestinais: Ensaio Cometa.

Análises histológicas do intestino: coloração de Hematoxilina-Eosina.

Análises bioquímicas no homogeneizado intestinal [avaliação do EO pelas substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; avaliação da atividade das enzimas antioxidantes SOD e GST.

Análise estatística: ANOVA ONEWAY seguida de teste *post hoc* de Tukey,  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

O peso dos animais submetidos à indução da carcinogênese não alterou com o tratamento com MLT.

As concentrações séricas das enzimas de integridade hepática AST e  $\gamma$ GT diminuíram com o tratamento.

A mutagenicidade nas células intestinais não diferiu entre os grupos.

O processo inflamatório no intestino dos animais foi atenuado com o tratamento em ambos os períodos.

Os níveis de lipoperoxidação, em ambos os períodos de tratamento, também reduziram.

A atividade das enzimas antioxidantes SOD e GST, dos animais tratados em ambos os períodos, diminuiu.

Grupos Experimentais	CO	CO + MLT	DEN	DEN + MLT <sub>5</sub>	DEN + MLT <sub>12</sub>
Índice de Dano	0 ± 0	0 ± 0	2,25 ± 0,5	1 ± 0,756	1 ± 0,632

Tab. 1: Valores médios dos índices de dano microscópicos segundo Sandborn no tecido intestinal de ratos. Os resultados acima são expressos como a média  $\pm$  desvio padrão da média (DPM). A notação \* indica diferença significativa em relação aos grupos controles e a notação # indica diferença significativa em relação ao grupo DEN.  $P < 0,05$  (teste *post hoc* de Tukey).

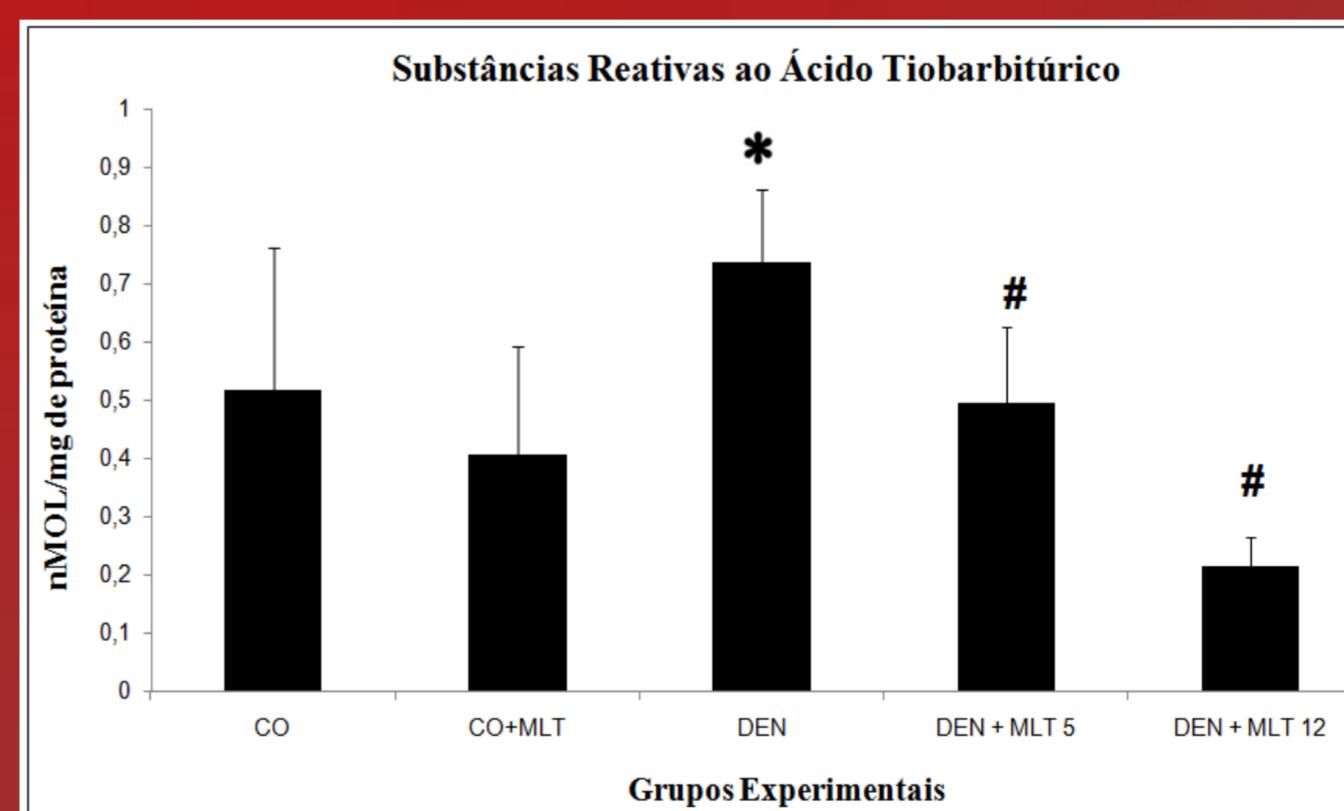


Fig. 1. Efeito da melatonina sobre as espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) em homogeneizados de intestino de rato. Os valores são expressos como a média  $\pm$  desvio padrão da média (DPM).  $P < 0,05$  (teste *post hoc* de Tukey).

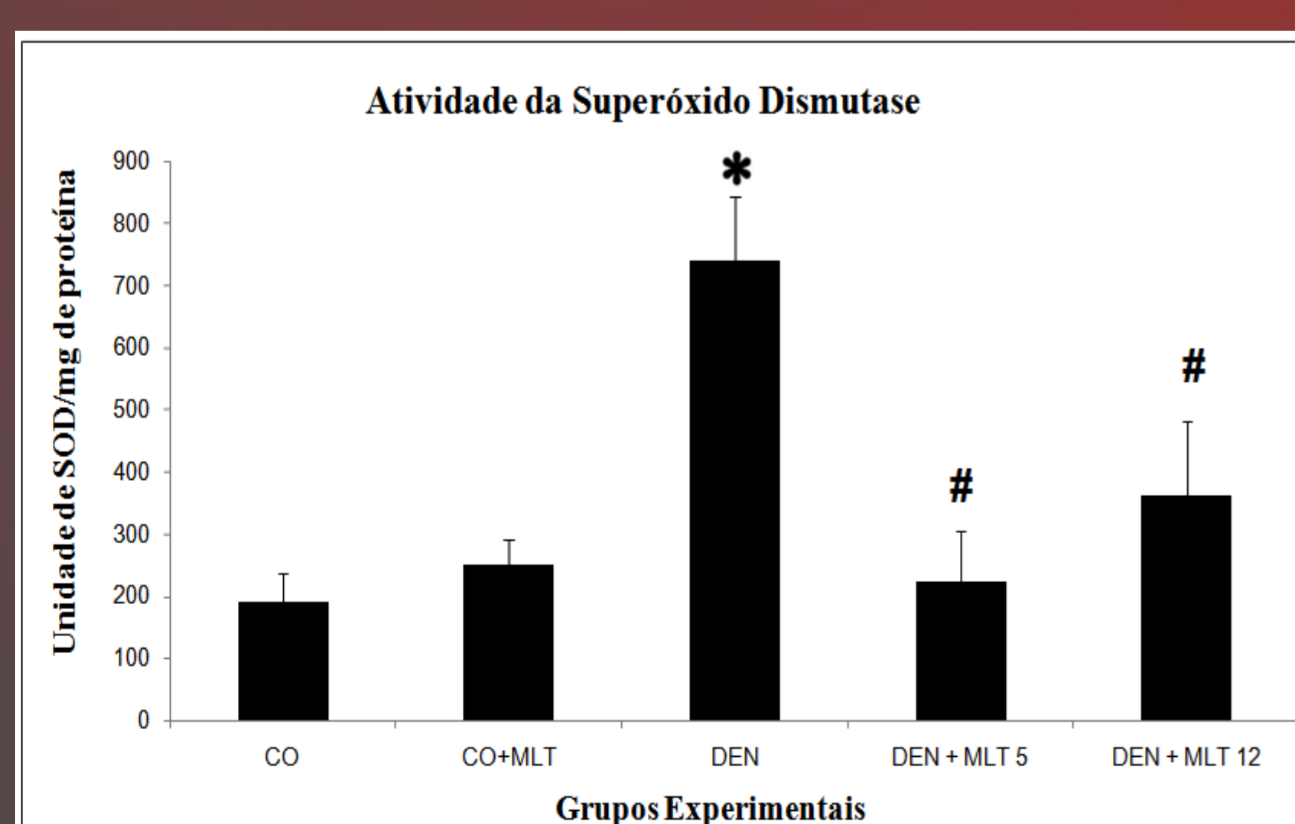


Fig. 2. Efeito da melatonina sobre os níveis da enzima superóxido dismutase (SOD) em homogeneizados de intestino de rato. Os valores são expressos como a média  $\pm$  desvio padrão da média (DPM).  $P < 0,05$  (teste *post hoc* de Tukey).

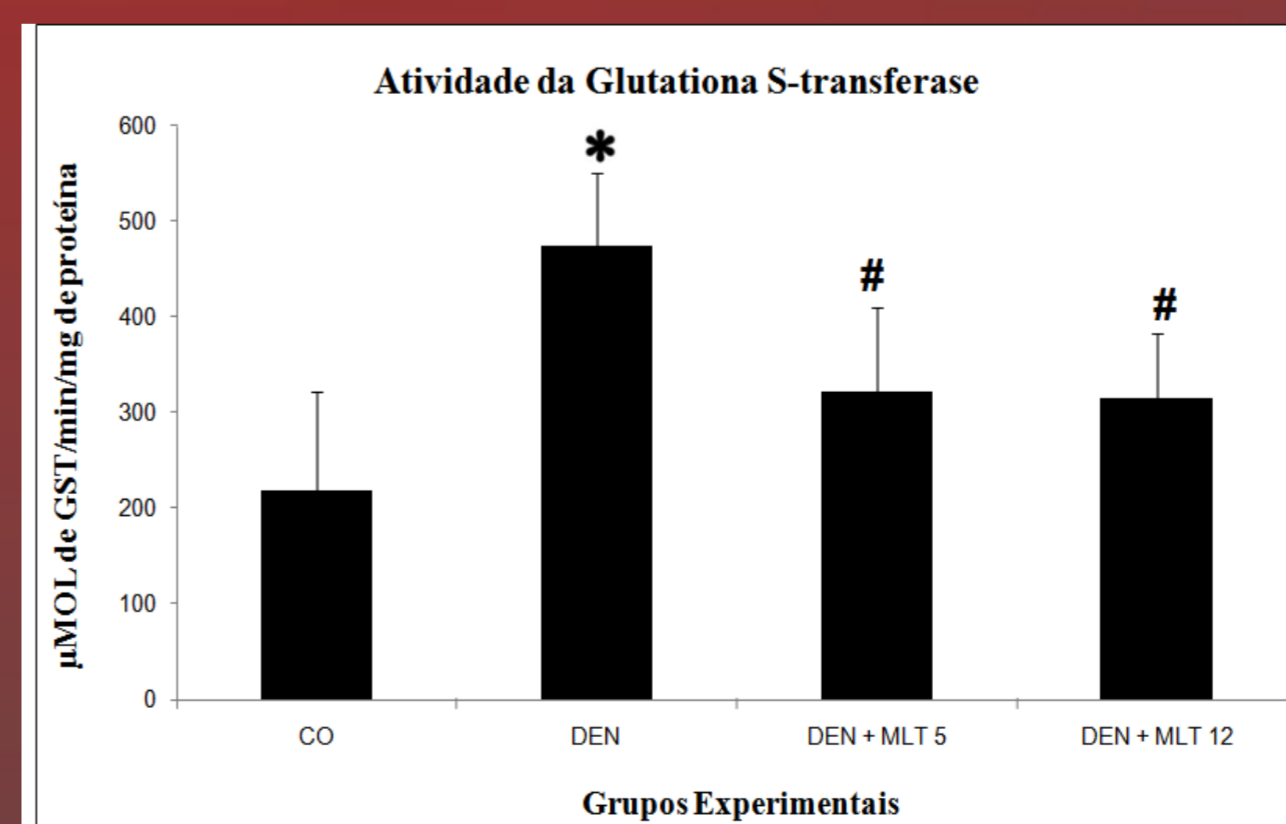


Fig. 3. Efeito da melatonina sobre os níveis da enzima glutatona S-transferase (GST) em homogeneizados de intestino de rato. Os valores são expressos como a média  $\pm$  desvio padrão da média (DPM).  $P < 0,05$  (teste *post hoc* de Tukey).

### CONCLUSÃO

Esses resultados sugerem que a melatonina desempenhou um papel protetor no fígado e um papel anti-inflamatório e antioxidante no intestino de ratos submetidos à exposição de um agente carcinogênico. Assim, pode-se observar um potencial recurso terapêutico, dado que sua ação foi observada no tecido intestinal e em tecidos adjacentes.