

Avaliação do efeito do Ácido Docosahexaenóico na carcinogênese bucal *in vivo*

Ian Santana Machado, Fernanda Visioli

Introdução

O câncer bucal se caracteriza por um crescimento desordenado e descontrolado de células, invadindo os tecidos adjacentes e formando massas tumorais malignas. É uma doença multifatorial, mas os principais fatores de risco são hábitos como fumo e consumo de álcool. A carcinogênese se inicia após a célula acumular alterações que a façam perder a capacidade de indução da apoptose associada a uma proliferação intensa e descontrolada. O retículo endoplasmático e a via "unfolded protein response" (UPR) desempenham papel importante nesse mecanismo. A superexpressão da proteína GRP78 (reguladora da ativação da UPR) já foi detectada em vários tipos de câncer, e está associada a um fenótipo mais agressivo e pior prognóstico. O ácido Docosahexaenóico (DHA), componente derivado do Omega 3, surgiu como opção potencialmente preventiva devido à sua atividade pró-apoptótica, em parte por regular a expressão de GRP78 durante a carcinogênese.

Objetivo

Avaliar o efeito preventivo do ácido docosahexaenóico (DHA) na carcinogênese bucal por meio de modelo animal com ratos Wistar.

Materiais e métodos

Figura 1 - Divisão dos grupos e diferentes tempos experimentais:

	Tempo	Número de animais (n)
Grupo 1 Controle	8 semanas	6
	15 semanas	6
	24 semanas	6
Grupo 2 4NQO + Álcool	8 semanas	11
	15 semanas	11
	24 semanas	12
Grupo 3 4NQO + Álcool + DHA	8 semanas	11
	15 semanas	11
	24 semanas	12
Total	-	86

Figura 2 - Linha do tempo representando tempos experimentais:

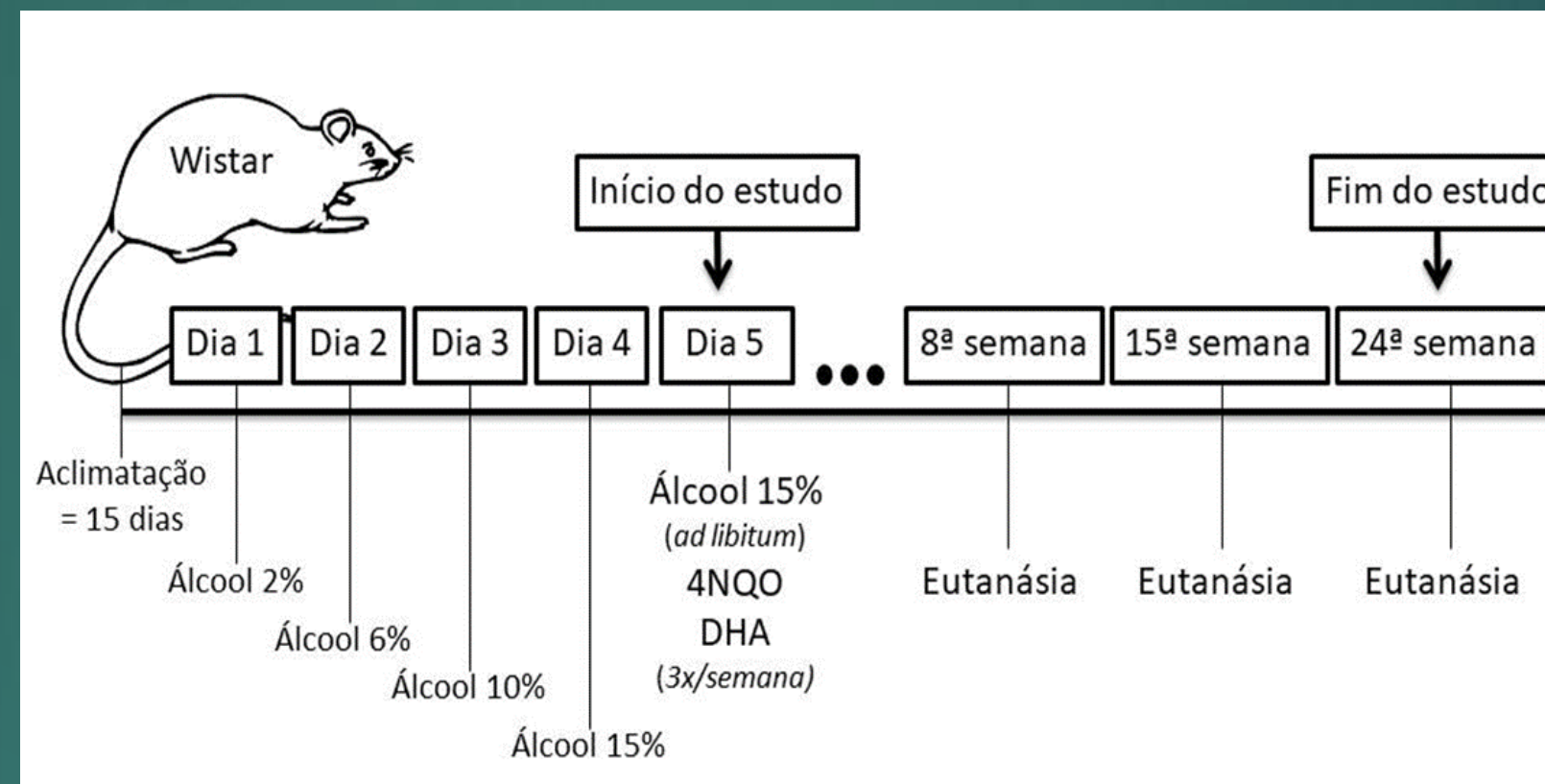


Figura 3 - Tratamento de uso contínuo:

Grupo	Treatment	Route
Grupo 1	água ad libitum	-
Grupos 2 e 3	Álcool etílico 15%	-
Grupo 1	Propilenoglicol	Via aplicação tópica
Grupos 2 e 3	4-NQO 0,5%	Via aplicação tópica
Grupos 1 e 2	soro fisiológico	Via gavagem
Grupo 3	DHA 240mg/Kg	Via gavagem

*Após eutanásia foram retirados **língua, traquéia, fígado e pulmão**. Análise dos níveis séricos de **Triglicerídeos, Colesterol total e HDL**

Resultados

Figura 4 - Análise dos níveis séricos de colesterol total, HDL e Triglicerídeos:

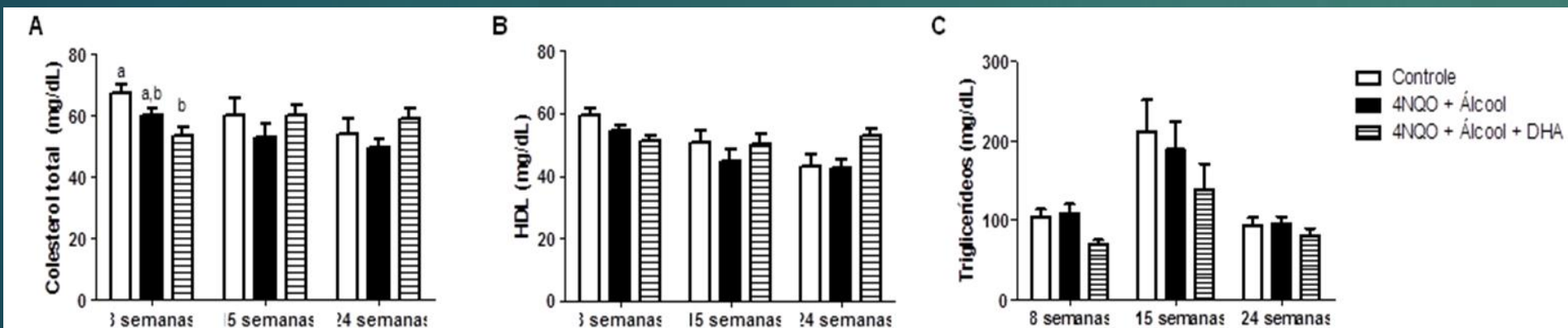


Figura 5 - Classificação de alterações em língua:



Tabela 1

Subclassificação das displasias epiteliais de acordo com o grupo e com o tempo experimental.

		15 semanas		24 semanas	
		Alcool+4NQO N=11	Alcool+4NQO+DHA N=11	Alcool+4NQO N=12	Alcool+4NQO+DHA N=12
OMS	Leve	2 (18,18%)	3 (27,27%)	1 (8,33%)	4 (33,33%)
	Moderada	0 (0%)	1 (9,09%)	8 (66,66%)	3 (25%)
	Severa	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)	4 (33,33%)
Sistema Binário	Baixo	2 (18,18%)	3 (27,27%)	2 (16,66%)	6 (50%)
	Alto	0 (0%)	1 (9,09%)	10 (83,33%)	5 (41,66%)

Conclusão

O método de aplicação tópica do 4NQO associado à ingestão de solução alcoólica 15% durante 24 semanas resultou em distúrbios potencialmente malignos.

O óleo de peixe rico em DHA não apresentou efeito na carcinogênese bucal.

Tabela 2 - Média e Desvio-padrão do consumo semanal de ração e líquidos de acordo com o grupo:

Consumo médio semanal	Controle (grupo 1)	4NQO + Álcool (grupo 2)	4NQO + Álcool + DHA (grupo 3)	p (ANOVA)
Ração por caixa (gramas)	307.61 (±37.27) a	205.39 (±30.66) b	179.11 (±35.01) b	p<0.001
Líquidos por caixa (mililitros)	540.06 (±76.82) a	308.14 (±76.56) b	281.45 (±70.81) b	p=0.0002

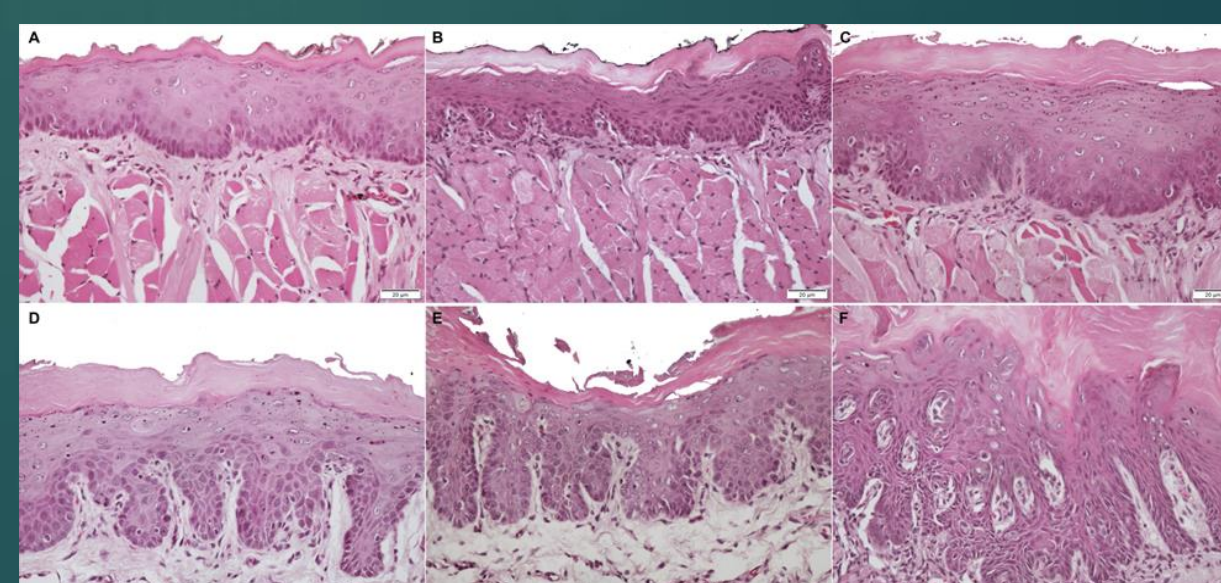
Tabela 3

	15 semanas				24 semanas				p (TESTE t)
	Alcool+4NQO N=11	Alcool+4NQO+DHA N=11	Alcool+4NQO N=12	Alcool+4NQO+DHA N=12	Alcool+4NQO N=12	Alcool+4NQO+DHA N=12	Alcool+4NQO N=12	Alcool+4NQO+DHA N=12	
Sem alterações	10	10	0	0	14	0,057 (±0,033)	15	0,064 (±0,049)	0,6808
Mancha Branca	0	0	0	0	11	0,215 (±0,15)	10	0,133 (±0,08)	0,1528
Placa Branca	1	0,13	1	0,33	11	2,089 (±0,58)	11	2,191 (±0,44)	0,6417
Leucoeritroplasia	0	0	0	0	11	2,089 (±0,58)	11	2,191 (±0,44)	0,6417

Tabela 4

	8 semanas		15 semanas		24 semanas	
	Controle N=6	Alcool+4NQO+DHA N=11	Controle N=6	Alcool+4NQO+DHA N=11	Controle N=6	Alcool+4NQO+DHA N=12
Sem alterações	6 (100%)	4 (36,36%)	6 (100%)	1 (9,09%)	6 (100%)	0 (0%)
Hiperplasia epitelial	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hiperkeratose	0 (0%)	7 (63,63%)	0 (0%)	5 (45,45%)	0 (0%)	0 (0%)
HP+HC	0 (0%)	2 (18,18%)	0 (0%)	6 (54,54%)	0 (0%)	1 (8,33%)
Displasia epitelial	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (18,18%)	4 (36,36%)	12 (100%)

Figura 6



Corte histológico das línguas em 24 semanas:

- A: sem alterações.
- B: hiperkeratose.
- C: hiperkeratose e hiperplasia epitelial.
- D: displasia epitelial leve.
- E: displasia epitelial moderada.
- F: displasia epitelial severa