

## ANGIOARQUITETURA DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE BOCA TRATADO COM DROGA ANTIANGIOGÊNICA

**ERICK RODRIGUES DE FREITAS<sup>1</sup>; MARIA GABRIELA T. RHEINGANTZ<sup>2</sup>;  
ROSANGELA FERREIRA RODRIGUES<sup>2</sup>; VINÍCIUS FACCIN BAMPI<sup>3</sup>; LAURA  
BEATRIZ OLIVEIRA DE OLIVEIRA<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Curso de Medicina - Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Pelotas - erick.rf619@gmail.com*

<sup>2</sup>*Departamento de Morfologia – Instituto de Biologia - Universidade Federal de Pelotas - mgrheing@yahoo.com.br; rosangelaferreirarodrigues@gmail.com*

<sup>3</sup>*Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Médico - vfbampi@gmail.com*

<sup>4</sup>*Departamento de Morfologia – Instituto de Biologia - Universidade Federal de Pelotas - botafogooliveira@uol.com.br*

### 1. INTRODUÇÃO

A angiogênese tumoral pode ser considerada um marcador de crescimento do tumor. São descritos dois mecanismos distintos de angiogênese: a angiogênese sprouting (RISAU, 1997) e a angiogênese por intussuscepção reportada por CADUFF; FISCHER; BURRI (1986).

Tão importante quanto a proliferação vascular, quando há aumento das necessidades de oxigênio e de nutrientes, é a involução deste processo, que ocorre após a resolução de uma demanda adicional, com a regressão dos vasos neoformados. Dessa forma, é evitado que haja um aporte excessivo de oxigênio que, além de desnecessário, poderia conduzir a um estresse oxidativo e à formação de radicais livres de oxigênio, nefastos para os tecidos (SEMENZA, 2002).

A importância central da angiogênese e da compreensão de como os novos vasos sanguíneos se formam durante a expansão dos tumores levou ao desenvolvimento de novas terapias destinadas a interromper esse processo. Embora os compostos antiangiogênicos tenham sido recentemente incorporados à clínica, eles anunciam uma nova era, em que a biologia do tumor é a base para a terapêutica do câncer.

Os fármacos antiangiogênicos usados para o tratamento de neoplasias malignas atuam em vasos repletos de alterações, compreendendo aberrações em sua morfologia e modificações na composição estrutural de suas paredes (KONERDING *et al.*, 1999). O estudo da ação desses fármacos sobre morfologia a dos vasos tumorais contribui para uma melhor compreensão do mecanismo de ação dessas terapias.

O sunitinibe – formalmente conhecido como SU11248 – é um inibidor multi-alvo da tirosina-quinase, o qual apresenta efeitos antiangiogênicos e antitumorais (FAIVRE *et al.*, 2007). O potencial do sunitinibe para o tratamento do carcinoma oral de células escamosas recorrente tem sido recentemente testado em estudos clínicos de fase II (CHOONG *et al.*, 2010; MACHIELS *et al.*, 2010). Esses estudos evidenciaram apenas uma modesta ação do sunitinibe no controle da progressão das neoplasias orais, quando usado como monoterapia.

A teoria da normalização vascular dos tumores afirma que as terapias antiangiogênicas, diretas ou indiretas, reverteriam o desequilíbrio entre os fatores

inibidores e ativadores da angiogênese. Dessa forma, a estrutura, a função e o fluxo sanguíneo desses vasos tornar-se-iam próximos ao normal, auxiliando uma distribuição mais uniforme de drogas anti-neoplásicas (GOEL *et al.*, 2011).

O objetivo do trabalho proposto foi estudar o efeito do inibidor do receptor de tirosina-quinase maleato de sunitinibe (Sutent®) na angioarquitetura da bolsa jugal de hamster sírio dourado (*Mesocricetus auratus*) após a indução química de carcinoma de células escamosas, através da técnica de corrosão seguida de microscopia eletrônica de varredura (MEV).

## 2. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada sob os paradigmas qualitativos, em uma abordagem descritiva relacional e morfométrica tridimensional respectivamente.

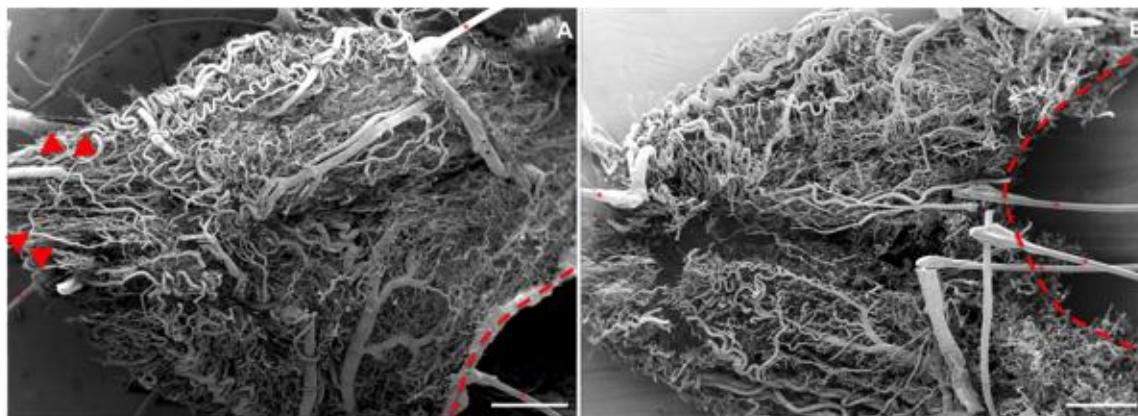
O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Programa de Pós Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (CEUA PUCRS of. 419/10-PG).

Doze hamsters sírios tiveram suas bolsas direitas submetidas à indução tumoral com dimetilbenzantraceno e peróxido de carbamida por 55 dias. As bolsas esquerdas não receberam tratamento (bolsas normais - controle). Os animais foram então divididos em dois grupos de seis animais cada; no grupo I a bolsa direita foi tratada com malato de sunitinibe (grupo tratamento) e no grupo II a bolsa direita permaneceu sem tratamento (grupo controle do tratamento). Após 4 semanas, os hamsters tiveram suas redes vasculares perfundidas pela resina Mercox® e analisadas por microscopia eletrônica de varredura.

O trabalho foi realizado respeitando os preceitos para minimizar o sofrimento e a dor dos animais, conforme Lei Arouca 2008, nº 11.794/08 que regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais, revogando a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As amostras tratadas com sunitinib exibiram uma redução qualitativa dos sinais de proliferação vascular. Além disso, esses modelos apresentaram uma atenuação das características morfológicas observadas nas bolsas direitas não tratadas com este fármaco. As alterações observadas ocorreram na estrutura tridimensional da rede vascular e na morfologia da superfície dos vasos (Figura 1).



**Figura 1.** Face lateral de duas réplicas vasculares de corrosão de bolsas jugais direitas que receberam tratamento com o fármaco sunitinibe. A linha tracejada demarca a comissura labial, as cabeças das setas apontam para os vasos do músculo retrator e os asteriscos sinalizam as pontes condutivas. MEV, Barra de escala: 2mm

A angioarquitetura das bolsas esquerdas dos dois grupos (bolsas normais – controle) foram caracterizadas por sua homogeneidade e regularidade, sendo compatíveis com órgãos em estado fisiológico. As bolsas direitas do grupo controle (tumor sem tratamento), em contrapartida, exibiram diversas irregularidades no arranjo tridimensional de suas redes vasculares. GOEL *et al.* (2011) e JAIN (2013) afirmam que tais alterações estruturais das redes vasculares ocorrem de forma heterogênea durante qualquer momento do crescimento e da progressão dos tumores.

As réplicas vasculares das bolsas direitas tratadas com sunitinibe exibiram diversos sinais morfológicos relacionados com a normalização vascular. Os principais achados foram o retorno parcial da hierarquia vascular e a presença de vasos homólogos em paralelo, com calibres vasculares relativamente constantes e paredes lisas.

Acredita-se que a ausência dos tufo e de troncos vasculares nas amostras tratadas com sunitinibe pode estar relacionada com o mecanismo de ação desse fármaco, de acordo com FAIVRE *et al.* (2007), que relatam que o sunitinibe causa uma redução do fluxo sanguíneo, provocando a rápida diminuição da densidade vascular nas áreas centrais do tumor.

#### 4. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a avaliação de réplicas vasculares de corrosão através microscopia eletrônica de varredura é uma ferramenta útil para o estudo das alterações morfológicas ocorridas na rede vascular das bolsas jugais de hamsters após a indução tumoral e o subsequente tratamento com drogas antiangiogênicas. Os achados aqui descritos forneceram evidências que suportam a teoria da normalização vascular, na qual o uso dos fármacos com efeito antiangiogênico como o sunitinibe normalizaria a rede vascular dos tumores através da poda de estruturas imaturas e da reordenação dos vasos persistentes, contribuindo, portanto, para que outras pesquisas sejam realizadas a fim de avaliar a eficácia desse método de baixo custo e de fácil acesso no tratamento do câncer oral.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- RISAU, W. Mechanisms of angiogenesis. **Nature**, v. 386, n. 6626, p. 4-671, 1997. Online. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9109485](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9109485).
- CADUFF, J. H.; FISCHER, L. C.; BURRI, P. H. Scanning electron microscope study of the developing microvasculature in the postnatal rat lung. **Anat Rec**, v. 216, n. 2, p. 64-154, 1986. Online. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3777448](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3777448).
- SEMENTZA, G. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. **Biochem Pharmacol**, v. 64, n. 5-6, p. 8-993, 2002. Online. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12213597](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12213597).
- KONERDING, M. A. et al. Evidence for characteristic vascular patterns in solid tumours: quantitative studies using corrosion casts. **Br J Cancer**, v. 80, n. 5-6, p. 32-724, 1999. Online. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10360650](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10360650).
- CHOONG, N. W. et al. Phase II study of sunitinib malate in head and neck squamous cell carcinoma. **Invest New Drugs**, v. 28, n. 5, p. 83-677, 2010. Online. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19649772>.
- MACHIELS, J. P. et al. Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2006-01. **J Clin Oncol**, v. 28, n. 1, p. 8-21, 2010. Online. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917865>.
- GOEL, S. et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. **Physiol Rev**, v. 91, n. 3, p. 121-1071, 2011. Online. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742796>
- JAIN, R. K. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 17, p. 18-2205, 2013. Online. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669226>.
- FAIVRE, S. et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. **Nat Rev Drug Discov**, v. 6, n. 9, p. 45-734, 2007. Online. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690708>.