



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

TATIANA AZEVEDO DA SILVA GUIMARÃES

**MODELO EXPERIMENTAL DE CÂNCER DE CÓLON PARA
INVESTIGAÇÃO DA SARCOPENIA EM CAMUNDONGOS**

Londrina
2025

TATIANA AZEVEDO DA SILVA GUIMARÃES

**MODELO EXPERIMENTAL DE CÂNCER DE CÓLON PARA
INVESTIGAÇÃO DA SARCOPENIA EM CAMUNDONGOS**

Trabalho de Defesa do Mestrado apresentado
à Universidade Estadual de Londrina - UEL,
como requisito para a obtenção do título de
Mestra em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Deminice.
Coorientador. Profa. Dra. Paolla Sanches
Cella.

Londrina
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

G963 Guimarães, Tatiana Azevedo da Silva.
Modelo experimental de câncer de cólon para investigação da sarcopenia em camundongos / Tatiana Azevedo da Silva Guimarães. - Londrina, 2025.
58 f. : il.

Orientador: Rafael Deminice.
Coorientador: Paola Sanches Cella.
Trabalho de Conclusão Final (Mestrado Profissional em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2025.
Inclui bibliografia.

1. Câncer de cólon - Tese. 2. Sarcopenia - Tese. 3. Modelo AOM/DSS - Tese. 4. Inflamação intestinal - Tese. I. Deminice, Rafael. II. Sanches Cella, Paola. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. IV. Título.

CDU 796

TATIANA AZEVEDO DA SILVA GUIMARÃES

MODELO EXPERIMENTAL DE CÂNCER DE CÓLON PARA INVESTIGAÇÃO DA SARCOPENIA EM CAMUNDONGOS

Trabalho de Defesa do Mestrado apresentado à Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito para a obtenção do título de Mestra em Educação Física.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Rafael Deminice
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Coorientador: Profa. Dra. Paolla Sanches Cella
Universidade Estadual do Norte do Paraná-
UENP

Prof. Dra. Patricia Chimin Perandini
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Fernando Tadeu Trevisan Frajacom
Faculdade de Ciências da Saúde Albert
Einstein - FCSAE

Londrina, 13 de junho de 2025.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo apoio incondicional e paciência ao longo desta jornada.

Ao meu orientador, Rafael Deminice, pela paciência, confiança e dedicação, que foram fundamentais nesse processo.

Aos colegas do laboratório e a todos que, de alguma forma, contribuíram em cada etapa deste projeto.

RESUMO

GUIMARÃES, Tatiana Azevedo da Silva. **Modelo experimental de câncer de cólon para investigação da sarcopenia em camundongos**. 2025. 58 p. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Centro de Educação Física e Esporte, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

INTRODUÇÃO: O agente químico azoximetano (AOM), em combinação com o dextrano sulfato de sódio (DSS), é amplamente utilizado no estudo da carcinogênese do cólon, pois induz inflamações intestinais em um curto período de tempo, permitindo a rápida progressão do processo tumoral. Embora vastamente utilizado para investigar drogas antineoplásicas, não se sabe, até o momento, se este é um modelo viável para estudar sarcopenia associada ao câncer de cólon. Isso é relevante, pois a sarcopenia não tem cura, compromete a eficácia do tratamento oncológico e aumenta a mortalidade de pacientes de câncer colorretal. **OBJETIVO:** Avaliar a efetividade do modelo AOM/DSS para estudar sarcopenia associada ao câncer de cólon. **MÉTODOS:** O estudo analisou dezenove camundongos machos C57BL/6, divididos em dois grupos: controle (C; n=10) e câncer de cólon (CC; n=09), que receberam uma injeção aguda de AOM (i.p. 12,5 mg/kg), seguida por três ciclos de 5 dias com ingestão de DSS (2,0%), totalizando 12 semanas. A sarcopenia foi avaliada por meio da perda de força muscular (teste de escalada em escada e força de preensão), atrofia muscular (área da secção transversa dos músculos sóleo e EDL) e performance física (teste de esforço em esteira rolante) (CEUA n° 032.2023). No pós-intervenção, realizou-se análise da expressão gênica no músculo gastrocnêmio para detectar genes associados à sarcopenia. **RESULTADOS:** Os camundongos do grupo CC apresentaram cólon mais curto em comparação ao grupo controle (C:9,33 cm ± 0,82 vs CC:8,22 cm ± 0,87, $P<0,05$) e grau histopatológico compatível com células neoplásicas. A administração de AOM/DSS promoveu redução de 149% na força muscular dinâmica (C: 7,67 g vs. CC:- 5,58 g, $P<0,05$), e estática de 13% em relação ao grupo controle (C:65,6 g vs. CC:57,1 g, $P<0,05$). O modelo promoveu uma pior performance física do grupo CC de 31,9% (C: 257,8 m vs. CC: 175,4 m, $P<0,05$) e atrofia no diâmetro das miofibrilas do sóleo (14,2%, C:460 μm^2 vs CC:394 μm^2 , $P<0,05$) e do EDL (5,67%, C:299 μm^2 vs CC:216 μm^2 , $P<0,05$). Foram observadas alterações significativas na expressão de genes associados à inflamação e proteólise muscular (Actb, Mmp9, Bmp4, Adrb2, Tgfb1 e Akt2, $P<0,01$) incluindo o aumento na degradação da matriz extracelular (Mmp9), ativação de vias inflamatórias (Tgfb1) e disfunção no metabolismo muscular (Akt2). **CONCLUSÃO:** AOM/DSS é um modelo pré-clínico demonstra ser viável para estudar sarcopenia associada ao câncer de cólon.

Palavras-chave: atrofia muscular; carcinogênese colorretal; inflamação intestinal; modelo AOM/DSS; sarcopenia.

ABSTRACT

GUIMARÃES, Tatiana Azevedo da Silva. **Experimental model of colon cancer for the investigation of sarcopenia in mice.** 2025. 58 p. Dissertation (Master's in Physical Education) – Center for Physical Education and Sport, State University of Londrina, Londrina, 2025.

INTRODUCTION: The chemical agent azoxymethane (AON), in combination with dextran sulfate sodium (DSS), is widely used in the study of colon carcinogenesis, as it induces intestinal inflammation in a short period of time, allowing rapid progression of tumor development. Although extensively used to investigate antineoplastic drugs, it is not yet known whether this is a viable model for studying sarcopenia associated with colon cancer. This is relevant because sarcopenia has no cure, compromises the effectiveness of cancer treatment, and increases mortality in colorectal cancer patients. **OBJECTIVE:** To evaluate the effectiveness of the AOM/DSS model for studying sarcopenia associated with colon cancer. **METHODS:** The study analyzed nineteen male C57BL/6 mice, divided into two groups: control (C; n=10) and colon cancer (CC; n=09), which received a single intraperitoneal injection of AON (12.5 mg/kg), followed by three 5-day cycles of DSS (2.0%) intake, totaling 12 weeks. Sarcopenia was assessed by loss of muscle strength (ladder-climbing and grip strength tests), muscle atrophy (cross-sectional area of the soleus and EDL muscles), and physical performance (treadmill endurance test) (CEUA no. 032.2023). After the intervention, gene expression analysis was performed in the gastrocnemius muscle to detect genes associated with sarcopenia. **RESULTS:** Mice in the CC group presented a shorter colon compared to the control group (C: 9.33 cm \pm 0.82 vs. CC: 8.22 cm \pm 0.87, P<0.05), and histopathological findings consistent with neoplastic cells. AON/DSS administration led to a 149% reduction in dynamic muscle strength (C: 7.67 g vs. CC:-5.58 g, P<0.05) and a 13% reduction in static strength compared to the control group (C: 65.6 g vs. CC: 57.1 g, P<0.05). The model resulted in a 31.9% decline in physical performance in the CC group (C: 257.8 m vs. CC: 175.4 m, P<0.05) and atrophy in the myofibril diameter of the soleus (14.2%, C: 460 μm^2 vs. CC: 394 μm^2 , P<0.05) and EDL muscles (5.67%, C: 299 μm^2 vs. CC: 216 μm^2 , P<0.05). Significant changes were observed in the expression of genes associated with inflammation and muscle proteolysis (Actb, Mmp9, Bmp4, Adrb2, Tgfb1, and Akt2, P<0.01), including increased extracellular matrix degradation (Mmp9), activation of inflammatory pathways (Tgfb1), and impaired muscle metabolism (Akt2). **CONCLUSION:** The AON/DSS preclinical model appears to be a viable approach for studying sarcopenia associated with colon cancer.

Key-words: muscle atrophy; colorectal carcinogenesis; intestinal inflammation; AON/DSS model; sarcopenia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação do protocolo de indução do câncer de cólon	28
Figura 2 –	Dados gerais sobre o protocolo AOM/DSS	33
Figura 3 –	Caracterização da inflamação e lesões colônicas	34
Figura 4 –	Parâmetros de desempenho físico e alterações morfometrias musculares.....	35
Figura 5 –	Varição da expressão de genes no músculo gastrocnêmio	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACF	Foco de criptas aberrantes
ACTB	Gene da beta-actina
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AKT	Proteína quinase B
AOM	Azoximetano
APC	Adenomatous Polyposis Coli
ATP	Adenosina trifosfato
β 2AR	Receptor adrenérgico β 2
cAMP	Adenosina monofosfato cíclico
CC	Câncer cólon
CCR	Câncer de colorretal
DSS	Dextran sulfato de sódio
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E3	Ligase de ubequitina
EDL	Extensor longo dos dedos
EPCAM	Moléculas de adesão celular epitelial
GHS-R	Receptor Secretagogo do Hormônio do Crescimento
HDC-L	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
HNPCC	Câncer colorretal hereditário não polipose
IAD	Índice de atividade da doença
IGA	Imunoglobulina A
IGF-IR	Receptor do fator de crescimento insulínico Tipo 1
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
IL-6	Interleucina 6
IL-1 β	Interleucina 1- beta
IMC	Índice de massa corporal
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
LeoR	Receptor da Leptina
MAM	Metilazoximetanol
MEC	Matriz extracelular
MMR	Reparo de incompatibilidade

mTOR	Alvo da rapamicina em maníferos
MUC2	Mucina 2
MURF1	Ferro de anel muscular-1
NF-κB	Fator nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
NOS2	Óxido nítrico sintase induzível
PAF	Polipose adenomatosa familiar
PBS	Solução salina tampão fosfato
PI3K	Fosfatidilinositol 3- quinase
PCR	Reação em cadeia da polimerase
pH	Potencial hidrogeniônico
PLSD	Base de dados prospectiva da síndrome de Lynch
RTK	Receptor tirosina quinase
rRNA	Ácido ribonucleico ribossômico
SM	Síndrome metabólica
STAT 2	Sinal e ativador de transição 2
TA	Tecido adiposo branco
TGF-β1	Fator de crescimento transformante beta 1
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo geral	16
2.1.1	Objetivos específicos	16
3	HIPÓTESE	17
4	REVISÃO DE LITERATURA	18
4.1	Câncer de cólon	18
4.1.1	Sarcopenia: diagnóstico, mecanismos e impactos no câncer de cólon.....	23
4.1.1.1	Modelo experimental de indução com AOM/DSS.....	25
5	METODOLOGIA	27
5.1	Animais e tratamento	27
5.2	Desenho experimental	27
5.3	Determinação das capacidades físicas	28
5.4	Eutanásia e preparação dos tecidos	29
5.5	Histologia do músculo esquelético para determinação da área de secção transversal	30
5.6	Histologia e histopatologia do cólon	30
5.7	Atividade clínica	30
5.8	Determinação da expressão de mRNA	31
5.9	Análise estatística	32
6	RESULTADOS	33
7	DISCUSSÃO	38
8	CONCLUSÃO	42

REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE	53
APÊNDICE A – Carta de aceite do comitê de ética no uso de animais	54
ANEXOS	55
ANEXO A – Escala de monitoramento corporal	56
ANEXO B - Escala de caretas dos camundongos	57
ANEXO C - Índice de desenvolvimento da doença.....	58

1 INTRODUÇÃO

A progressão de tumores benignos para carcinomas, resultado de uma série de alterações genéticas e epigenéticas, caracteriza a patologia do câncer de cólon (REACCT COLLABORATIVE, 2021). Cerca de 60-65% dos casos de câncer colorretal (CCR) são adenocarcinomas de origem não hereditária, desenvolvendo-se de forma esporádica e sendo principalmente associados aos fatores de risco modificáveis (KEUM, 2019). Aproximadamente 12% a 35% dos casos têm origem em predisposições genômicas (DEKKER et al., 2019), enquanto 2% a 5% resultam de síndromes hereditárias, como a síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário sem polipose) e a polipose adenomatosa familiar (FAP) (REACCT COLLABORATIVE, 2021). Ao longo da evolução da doença, cerca de 50% dos pacientes desenvolverão metástases (KEUM, 2019).

Diante da alta prevalência e do impacto crescente do CC, este se destaca como uma das principais causas de mortalidade e morbidade global, ocupando a terceira posição em incidência mundial e a segunda em número de mortes relacionadas ao câncer, conforme estimativas do Globocan 2022 (BRAY et al., 2024). No Brasil, o CC é o segundo mais diagnosticado e a terceira principal causa de óbitos por câncer, conforme estimativas para o período de 2020-2022. A taxa de incidência tem mostrado um aumento progressivo, especialmente entre 2010 e 2020, quando os novos diagnósticos cresceram 68,54%, totalizando 41.010 casos em 2020 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022).

Para o triênio de 2023 a 2025, espera-se que o CC se mantenha na terceira posição em termos de novos casos (46 mil) e na mesma posição em frequência entre os tipos de câncer em homens (22 mil) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022). Em virtude do aumento da incidência, os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), apontam um crescimento da mortalidade por câncer de cólon no Brasil. Entre os anos de 2020 e 2023, foram registrados 55.355 óbitos (BRASIL, 2025).

Esse aumento reflete, em grande parte, a combinação de fatores genéticos e ambientais. Estudos epidemiológicos indicam que o sexo masculino e a idade igual ou superior a 45 anos estão fortemente associados ao aumento da taxa de diagnóstico do CC (WONG et al., 2021). Evidências recentes sugerem que essa associação pode estar relacionada às interações do eixo hormônio sexual-microbioma intestinal, no

qual os esteroides sexuais masculino modulam a composição e a funcionalidade da microbiota intestinal, enquanto esta influência a biodisponibilidade hormonal (WU et al., 2024). A diminuição da ação protetora dos estrogênios pode provocar alterações tanto na composição do microbiota quanto na produção de seus metabólitos, contribuindo para o aumento da suscetibilidade ao CC (BANIBAKSH et al., 2023).

Somado a isso, os fatores ambientais e comportamentais, como dieta rica em calorias, consumo de carne processada, baixa ingestão de fibras, alimentos ultraprocessados, etilismo, tabagismo, obesidade e sedentarismo (BOARDMAN et al., 2020), exercem um impacto significativo sobre o risco populacional, contribuindo para o aumento da incidência e para desfechos clínicos adversos relacionados ao câncer de cólon (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022; CLINTON, et al., 2020).

A sarcopenia, cuja prevalência em pacientes com câncer de cólon vai de 12% a 60% (VERGARA-FERNANDEZ et al., 2020), impacta negativamente os efeitos tóxicos da quimioterapia, retarda o tratamento e diminui as taxas de sobrevida global, aumentando a mortalidade (TREJO-AVILA et al., 2021). No Brasil, estudos indicam que, nesses pacientes, a prevalência de sarcopenia se encontra entre 15% a 46 % , essa diferença nos dados se deve ao método de avaliação - que pode incluir a força de preensão manual e a análise da composição corporal por tomografia computadorizada - e ao momento da avaliação em relação ao estadiamento do câncer. (SILVA et al., 2024; QUEIROZ et al., 2018).

Caracterizada pela perda progressiva de massa muscular esquelética, força muscular e capacidade funcional, a sarcopenia pode ocorrer espontaneamente, como um processo natural do envelhecimento, ou estar associada ao câncer e seu tratamento (CRUZ-JENTOFT et al., 2019; TREJO-AVILA et al., 2021). Alguns tipos de tumores localizados no trato gastrointestinal apresentam uma associação significativa com a ocorrência de sarcopenia, como os cânceres de esôfago, estômago, pâncreas, fígado e o CCR, que impactam em uma série de alterações adversas, incluindo o comprometimento das funções relacionadas à digestão, absorção de nutrientes e ao agravamento do estado inflamatório sistêmico (LUO et al., 2024; LIU et al., 2023; BOSSINI et al., 2024). Em especial, o câncer de pâncreas apresenta taxas de sarcopenia que variam aproximadamente entre 30% a 65% dos pacientes, a depender do estágio clínico da neoplasia e dos critérios metodológicos empregados (CHAN; CHOK, 2019)

Devido à perda de força e massa muscular, os pacientes sarcopênicos apresentam maior probabilidade de desfechos negativos durante o tratamento

(SOUZA et al., 2020), incluindo menor tolerância à terapia oncológica, maior toxicidade do tratamento e, como resultado, a necessidade de ajustes nas dosagens ou nos ciclos de administração (BOZZETTI, 2017). No pós-operatório, está associada a um risco aumentado de complicações, como infecções e vazamento anastomótico (WU et al., 2024), o que pode comprometer a recuperação do paciente e reduzir a taxa de sobrevivência (CESPEDES et al., 2018). Essas complicações prolongam a recuperação, exigem cuidados intensivos por mais tempo e aumentam o período de internação hospitalar (NAKANISHI et al., 2018; LIEFFERS et al., 2012).

Nesse contexto, o modelo murino amplamente utilizado nas últimas décadas para estudar a carcinogênese do cólon é a indução por meio do agente químico Azoximetano (AOM), associado ao Dextran Sulfato de Sódio (DSS) (PARANG et al., 2016). Esse modelo se destaca pela fácil reprodutibilidade e pela rápida progressão do tumor em um curto intervalo de tempo. Esse método experimental é amplamente empregado devido à sua capacidade de mimetizar as fases iniciais da colite ulcerativa - uma doença inflamatória crônica e de causa desconhecida que acomete o cólon e reto, limitando-se às camadas da mucosa e submucosa (WU, et al., 2021), e que está associada a um risco significativamente aumentado de desenvolvimento do CCR (Li, et al., 2023). O modelo AOM/DSS reproduz os mecanismos de inflamação persistente e a progressão neoplásica do tipo adenoma-carcinomas observada em humanos, caracterizada pela perda de peso, hematoquezia e desenvolvimento de tumores ao longo do cólon (MATSUMOTO et al., 2023).

Além do modelo químico AOM/DSS, outros são utilizados para investigar a sarcopenia associada ao câncer de cólon. A 1,2-dometilhidrazina (DMH), é convertida no organismo em AOM e possui um mecanismo semelhantes para induzir tumores em camundongos (VENKATACHALAM, et al., 2020). Outro modelo é o N-metil-N-nitrosourea (MNU), um potente agente alquilante do DNA, utilizado para induzir tumores em diferentes órgãos e estudar alterações metabólicas e musculares associadas ao câncer (ROCHA, et al., 2015; FIGUEIRA, et al., 2023). Esses modelos são importantes para compreender a progressão tumoral e possibilitam a investigação de tratamentos, respostas imunológicas, além do desenvolvimento de estratégias terapêuticas e nutricionais com o objetivo de preservar a massa muscular e melhorar o prognóstico dos pacientes (SCHEPELMANN et al., 2022).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade do modelo AOM/DSS para estudar sarcopenia associada a carcinogênese do cólon.

2.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o impacto do protocolo AOM/DSS sobre a incidência e progressão de tumores no cólon;
- Quantificar parâmetros de massa corporal, o índice de bem-estar, a área de secção transversa e o perfil histopatológico do tecido muscular;
- Determinar os efeitos do protocolo no desenvolvimento da sarcopenia em modelo animal;
- Analisar a expressão de genes e proteínas específicas envolvidas na sarcopenia induzida pelo CC, com ênfase em vias moleculares relacionadas à degradação e síntese proteica.

3. HIPOTESE

O modelo experimental AOM/DSS é adequado para o estudo da sarcopenia associada a carcinogênese do cólon, pois mimetiza as alterações musculares e inflamatórias observadas na fisiopatologia humana. Essa condição é caracterizada por um estado de inflamação sistêmica crônica, através do aumento da expressão de citocinas inflamatórias, como o IL-6 e TNF- α , e que desencadeiam a ativação de vias catabólicas musculares mediadas pelo sistema ubiquitina-proteassoma. Este processo de degradação e redução da síntese proteica, resulta na atrofia das fibras musculares dos tipos I e II. Desta forma, o modelo oferece ferramentas para investigar os mecanismos moleculares e morfofuncionais da sarcopenia, permitindo o desenvolvimento de futuras estratégias terapêuticas.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 CÂNCER DE CÓLON

O câncer de cólon pode ter como precursor mutações em proto-oncogenes ou em genes supressores de tumor, que podem ser adquiridos no decorrer da vida ou herdadas geneticamente (BERGSTROM et al., 2016). O cólon é composto por uma única camada de células epiteliais organizadas em estruturas invaginadas chamadas criptas. As células-tronco, localizadas na base dessas criptas, são responsáveis pela proliferação celular contínua (SIRIO; BARRIO, 2017). À medida que essas células migram em direção à superfície luminal do epitélio intestinal, elas passam por um processo de diferenciação, originando tipos celulares especializados, como as células caliciformes, (responsáveis pela secreção de muco), os enterócitos (que atuam na absorção de nutrientes), as células enteroendócrinas (produtoras de hormônios), e as células *Tuft*, que estão envolvidas na resposta imune e na detecção de estímulos químicos no lúmen intestinal) (BARKER, 2014; CLEVERS, 2013).

A proteção física entre o epitélio intestinal e lúmen é fornecida por uma camada de muco, por meio da sinalização imune inata, que atua como barreira contra moléculas e microrganismos potencialmente nocivos, protegendo o tecido subjacente (BIRCHENOUGH et al., 2016). Sua estrutura, é semelhante a um gel, é composta por peptídeos antimicrobianos, proteínas essenciais — como as mucinas, principalmente MUC2 — e imunoglobulina A (IgA) (MA, 2023). A homeostase da mucosa depende da microbiota intestinal, que regula as espécies anaeróbias presentes na mucosa e os aeróbios no lúmen, além de desempenhar funções importantes, como absorção de nutrientes, biotransformação de xenobióticos, inibição da proliferação de patógenos e manutenção da integridade da barreira epitelial (CHATTOPADHYAY, 2021). Esse muco é renovado a cada 2-3 dias em camundongos e a cada 3-5 dias em humanos (SIRIO; BARRIO, 2017).

A patogênese do CC é multifatorial, envolvendo alterações na homeostase dos fatores de crescimento (YUAN, et al. 2024). Nesse processo as células-tronco presentes na base das criptas geram hiperproliferação na metade inferior da cripta, além de um movimento descendente de células em direção à base da cripta em fase

S, que é a etapa de síntese do DNA, onde ocorre a duplicação do material genético (SIRIO; BARRIO, 2017).

Em geral, o CC inicia-se por um acúmulo de células epiteliais não cancerosas na mucosa, que promovem o crescimento e a proliferação celular. Esse processo pode ser desencadeado por mutações em genes supressores de tumor, resultando na formação de pólipos, que podem crescer lentamente ao longo de 10 a 20 anos antes de se tornarem câncer. Os adenomas de origem granular, ou pólipos adenomatosos, são responsáveis pela produção de muco, e apenas 10% deles progridem para adenomas avançados antes de evoluírem para um câncer (KHEIRELSEID et al., 2013; KUIPERS et al., 2015; RAWLA, et al., 2019).

A predisposição genética para o CC está associada a mutações hereditárias em genes de alto risco, responsáveis por cerca de 2 a 8% de todos os casos diagnosticados. Entre as condições hereditárias de risco elevado, destacam-se síndromes familiares, como a doença de *Chron* e a polipose adenomatosa familiar (PAF) (VALLE, et al., 2019).

A doença de *Chron* é uma doença intestinal crônica caracterizada por uma inflamação que pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde da boca ao ânus (SERRANO, et al., 2023). O diagnóstico pode ser desafiador devido às diversas manifestações clínicas, como diarreia, dor abdominal, deficiência nutricional, anemia, febre, perda de peso e redução da densidade óssea (AGRAWAL, et al., 2021). Embora sua causa ainda não seja totalmente esclarecida, diversos fatores influenciam seu surgimento, entre eles fatores genéticos e imunológicos - como alterações em genes como NOD2, ATG16L1 e IL23R, além de níveis elevados de TNF, IL-1 β , IFN- γ e IL-23/Th17 -, fatores relacionados à microbiota intestinal, incluindo a influência de microrganismos comensais e patogênicos, e, por fim, fatores ambientais, como a redução do consumo de fibras, o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, o tabagismo e o estresse psicológico (GUAN, 2019).

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é caracterizada pela presença de pólipos adenomatosos no cólon e reto, com origem germinativa autossômica dominante. Quando não tratada, pode levar ao desenvolvimento do CCR em idade precoce, sendo responsável por cerca de 1% de todos os casos (JANSEN, et al., 2020; JOO et al., 2025).

Essa condição é causada por mutações patogênicas no gene APC (*Adenomatous Polyposis Coli*), um gene supressor tumoral que regula a vias de sinalização Wnt/ β -catenina, responsável pelo controle da proliferação e diferenciação celular, alterações nesse gene permite o acúmulo de β -catenina, levando à ativação de genes pró-proliferativos e à promoção da tumorigênese.(YANG et al., 2025). As diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia e da Associação de Coloproctologia da Grã-Bretanha e Irlanda recomendam a vigilância colônica a partir dos 12 a 14 anos após confirmação genética, e endoscopia do trato gastrointestinal superior a partir dos 25 anos. (MONAHAN, et al.,2019).

Embora a predisposição genética desempenhe um papel na carcinogênese colorretal, a maioria dos casos esporádicos está associada a fatores ambientais e modificáveis, como padrões dietéticos inadequados, sedentarismo, obesidade, álcool, tabaco e disbiose da microbiota intestinal. Uma revisão sistemática e meta-análise sobre a associação entre o consumo de carne vermelha e processada e o risco de CC revelou que o consumo de carne vermelha (100 g/dia) não apresentou uma associação significativa com o aumento do risco de CC (RR: 1,12; IC 95%: 1,04–1,20). No entanto, observou-se uma associação significativa com o risco de câncer de cólon proximal (RR: 1,11; IC 95%: 1,02–1,20). No que se refere ao consumo de carne processada (50 g/dia), embora tenha sido observada uma associação significativa com o risco de CC distal (RR: 1,34; IC 95%: 1,15– 1,56), não houve um aumento significativo no risco de CC (RR: 1,21; IC 95%: 1,13–1,31) (ZHAO et al., 2017). Outro estudo apontou que o consumo de 50 g/dia de carne processada está associado a um aumento no risco de CC (HR: 1,18; IC 95%: 1,10–1,28), com uma relação também significativa com o CC (HR: 1,19; IC 95%: 1,09–1,31). Ao realizar a estratificação por sexo, observou-se que o risco é maior entre os homens (HR: 1,23; IC 95%: 1,13–1,34) (HANDEL et al., 2020).

Por outro lado, o consumo regular de 10 g/dia de fibras provenientes de cereais está associado a uma redução de 9% no risco de CC (RR: 0,95; IC de 95%: 0,87 - 1,03), o que indica que possuem um efeito protetor. No entanto, fibras de frutas e vegetais, embora proporcionem benefícios, não apresentaram resultados estatisticamente significativos (OH, et al., 2019). Apenas o consumo de fibras alimentares pode reduzir aproximadamente 30% o risco de adenomas colorretais, sendo o risco ainda menor quando a ingestão de fibras é igual ou superior a 26 g/dia (NUCCI et al., 2021) valor que se encontra dentro das diretrizes de internacionais para

um adulto. Esse efeito protetor está relacionado à redução do tempo de trânsito intestinal, e à diminuição do pH do luminal, mediada pela fermentação bacteriana. Esse processo resulta na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato e acetato, que favorecem o aumento da diversidade da microbiota intestinal (GIANFREDI, et al., 2019).

Outro fator de risco é a obesidade, uma condição multifatorial, definida pelo excesso de tecido adiposo branco (TA) e está associada a um estado inflamatório crônico de baixo grau, iniciado pelo aumento da TA e hipóxia. Enquanto órgão endócrino, o TA participa da síntese e secreção de mediadores lipídicos e inflamatórios, no qual há liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas 1 e 6 (IL-1, IL-6), bem como de adipocinas (leptina, resistina, adiponectina) e quimosinas. Esses mediadores inflamatórios e metabólicos exercem papéis centrais na promoção da carcinogênese (TARASIUK, et al., 2018; DEL CORNÒ, et al., 2019). Fatores de crescimento semelhantes à insulina, produzidos principalmente pelo fígado e células tumorais, ativam o receptor tipo I (IGF-IR), uma tirosina quinase que desencadeia vias de sinalização intracelular responsáveis por promover proliferação, migração, invasão, sobrevivência celular e resistência a terapias anticâncer (HUA et al., 2020).

De maneira semelhante à obesidade, a síndrome metabólica (SM) tem sido associada a um risco aumentado para o desenvolvimento de CC, principalmente devido as alterações que a caracterizam, como obesidade central, hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia (TRAN, et al., 2022). Uma metanálise demonstrou que, em mulheres com síndrome metabólica (SM), o risco de câncer de cólon foi 34% maior (RR 1,34; IC 95%: 1,19–1,52), com destaque para fatores como índice de massa corporal (IMC) elevado, hiperglicemia e baixos níveis de HDL-C. Em homens, o risco foi 33% maior (RR 1,33; IC 95%: 1,21–1,47), principalmente relacionado ao IMC e à circunferência da cintura elevados, hiperglicemia e hipertensão arterial (SHEN et al., 2021). De forma complementar, um estudo com mais de 33.403 participantes identificou que aspectos relacionados ao estilo de vida, como o que o comportamento sedentário (CS) e a baixa atividade física (PA), estão associados a disfunções metabólicas, incluindo resistência à insulina, hiperinsulinemia e hiperglicemia (AN, et al., 2022). Outras alterações observadas referem-se a marcadores inflamatórios, como níveis aumentados de proteína C reativa e IL-6, redução da adiponectina e aumento da leptina (PARK, et al., 2020). Por outro lado, a prática

regular de atividade física pode atenuar esses efeitos adversos através da redução da inflamação sistêmica, da liberação de citocinas anti-inflamatórias (como IL-6 e IL-10), da diminuição de monócitos pró-inflamatórios, da regulação do metabolismo tumoral e da influência do gasto energético no crescimento neoplásico (AN, et al., 2022).

O tabagismo aumenta o risco de CC em aproximadamente 15% a 20%, em ambos os sexos, sendo o risco maior para tumores do cólon proximal, influenciados por fatores ambientais e comportamentais (BOTTERI, et al., 2020). A nicotina, componente do tabaco, pode estimular mutações genéticas, através da proliferação de células cancerígenas e promover a angiogênese tumoral, por meio de instabilidade cromossômica e alterações no mecanismo de reparo de DNA (FERRARI, et al., 2007). Adicionalmente, a literatura evidencia uma associação significativa entre o consumo de diferentes tipos de álcool e a indução de lesões na mucosa, bem como à proliferação de células regenerativas, processo atribuído a metabolização do etanol em acetaldeído e sua subsequente difusão no lúmen intestinal (JIN, et al., 2023)

Evidências atuais sugerem que alterações na microbiota podem contribuir para o desenvolvimento e a progressão da patogênese do CC, no entanto, os mecanismos envolvidos ainda não estão completamente esclarecidos (ALRAHAWY, et al., 2022). Dentre os estudos atuais, Wong e Yu (2019), destacam que alterações ecológicas e na composição da microbiota de pacientes com CCR, possivelmente causadas por interações entre fatores genéticos e ambientais, podem ser utilizadas como um biomarcador da doença. Através do sequenciamento de RNA ribossômico (rRNA) em amostras fecais e da mucosa, observaram-se diferenças em relação ao grupo controle, identificando-se um aumento de bactérias associadas ao CCR, incluindo: *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Sterptococcus gallolyticus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Paryimonas Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* e *Prevotella*. (CHATTOPADHYAY,2021).

4.1.1 Sarcopenia: Diagnóstico, Mecanismos e Impactos no Câncer de Cólon

A sarcopenia é uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa muscular esquelética, confirmada pela redução da força, quantidade muscular e do desempenho físico (CRUZ-JENTOFT, et al., 2019). A sarcopenia primária refere-se a um processo fisiológico associado ao envelhecimento e pode preceder o início da síndrome da fragilidade. A sarcopenia secundária ocorre devido a condições patológicas específicas, quando há perda de massa e função muscular (VERGARA- FERNANDEZ, et al., 2020).

O consenso de 2019 do *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2), propõe uma abordagem em três etapas para o diagnóstico: identificação de força muscular reduzida (sarcopenia provável), confirmação pela presença de baixa massa muscular (sarcopenia confirmada) e, na presença de um desempenho físico comprometido, classificação como sarcopenia severa. Para avaliação da massa e da qualidade muscular, são descritos métodos como a absorciometria por raio-X de dupla energia (DXA), a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética e a análise de impedância bioelétrica (BIA). Testes de desempenho físico, como a velocidade da marcha, o teste de sentar e levantar e a força de preensão manual, também são utilizados (CRUZ-JENTOFT, et al., 2019). No contexto oncológico, a tomografia computadorizada, já é realizada como parte do estadiamento pré-operatório (SCHNEIDER, et al., 2021).

A prevalência média de sarcopenia durante a terapia neoadjuvante em pacientes com CC é estimada em cerca de 50% (LUO, et al., 2024). Pacientes pré-operatórios com sarcopenia apresentam um risco 40% maior de desenvolver complicações graves em comparação com aqueles sem sarcopenia. Sobretudo, o risco de complicações maiores e totais após ressecção de tumor gastrointestinal é aproximadamente 30% a 40% superior (SIMONSEN, et al., 2018). Uma metanálise demonstrou que pacientes sarcopênicos apresentam uma recuperação pós-operatória mais lenta, com maior incidência de internações prolongadas, morbidade, infecções e mortalidade elevada. A longo prazo, a sarcopenia é um fator prognóstico negativo para a sobrevida (SUN, et al., 2018). Em termos de sobrevida global, os pacientes sarcopênicos apresentam um pior prognóstico (HR = 1,83; IC 95% = 1,57-2,14) em comparação com pacientes não sarcopênicos (HR = 1,55; IC 95% = 1,29-1,88)

(TREJO-AVILA, et al., 2021).

Em outra meta-análise que reuniu 5.337 pacientes sem metástases, apontou que as alterações musculares podem ser atribuídas à ativação de processos inflamatórios, disfunção mitocondrial, distúrbios do metabolismo nutricional, efeitos da quimioterapia e alterações hormonais (LUO, et al., 2024). Adicionalmente, efeitos adversos comuns da terapia oncológica, como a inapetência, náusea, vômito e fadiga, podem induzir sarcopenia. Esses eventos favorecem o catabolismo proteico e conseqüentemente perda de massa muscular (BOZZETTI, 2020). Reforçando essa ideia, estudos indicam que a sarcopenia, especialmente em pacientes com IMC elevado ($>28,5 \text{ kg/m}^2$), não apenas aumenta o risco de desenvolvimento do câncer, mas está diretamente ligada a piores desfechos após a cirúrgica, essa condição representa um desafio tanto no diagnóstico quanto no prognóstico (LIEFFERS, et al., 2012). De maneira similar ao estado pré-operatório, a perda de massa muscular no pós-operatório também é um indicador de relevância. Essa perda, desencadeada por um estado de hipercatabolismo, deficiência nutricional e progressão tumoral, pode ser um fator de prognóstico mais significativo do que a condição do paciente antes do tratamento (MAYANAGI, et al., 2017).

No nível molecular, a ativação de vias inflamatórias, mediadas por citocinas como o IL-6 e TNF- α , promovem disfunção mitocondrial, reduzindo a capacidade de síntese de ATP (VANDERVEEN, et al., 2017). O TNF- α estimula a expressão da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), levando à produção excessiva de óxido nítrico (NO), que inibe a expressão do gene JUN-D, reduzindo a síntese de creatina quinase, essencial para regenerar ATP e manter a reserva de energia muscular, o que compromete a força e função muscular. Já o IL-6 atua inibindo atividades antioxidantes no músculo esquelético e induzindo o aumento de fibras musculares rápidas, estruturalmente mais vulneráveis à atrofia. Essa via envolve a fosforilação do STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3), e compromete a proteostase e promove o desequilíbrio entre sinais anabólicos e catabólicos (MALLA, et al., 2022; VANDERVEEN, et al., 2017).

Para investigar esses mecanismos moleculares de perda muscular associados à inflamação, modelos pré-clínicos são amplamente utilizados. O modelo murino de sarcopenia, em especial, é amplamente utilizado em pesquisas devido a vários fatores, incluindo as semelhanças na biologia celular e de tecidual entre humanos e camundongos. Aproximadamente 99% dos genes humanos possuem homólogos nos

camundongos, e cerca de 93% da sequência genética regional do genoma do murino é idêntica à humana (XIE, et al., 2021). A via de degradação proteica, mediada principalmente pela ativação do fator de transcrição NF- κ B, é essencial para a indução da expressão da E3 ligase MuRF1, proteína envolvida na ubiquitinação e na degradação de proteínas musculares. Outra E3 ligase associada a esse processo é a Atrogin-1/MAFbx, também responsável pela degradação proteossomal. A elevação dos níveis de MuRF1 e Atrogin-1/MAFbx resulta em maior ubiquitinação de proteínas estruturais do músculo esquelético, resultando na sua degradação e na perda de massa muscular (SAUL; KOSINSKY, 2020). No entanto, algumas limitações desse modelo murino incluem diferenças na composição e no tamanho das fibras musculares, uma vez que, em camundongos, há predominância de fibras do tipo II (músculo de contração rápida) em relação às do tipo I, mais resistentes à fadiga. Essa diferença pode influenciar na velocidade de perda muscular observadas nos estudos, além dos camundongos apresentarem características próprias em seu sistema imunológico, na função metabólica e na resposta ao estresse, que podem modificar a progressão da sarcopenia e a resposta inflamatória associada ao câncer (XIE et al., 2021).

4.1.1.1 Modelo experimental de indução com AOM/DSS

O modelo AOM/DSS é o mais utilizado para estudos de câncer associado à colite (CAC), devido a sua semelhança com características histológicas e moleculares humanas, sendo um método barato, fácil e simples de reproduzir (DZHALILOVA, et al., 2023). É amplamente utilizado para avaliar agentes quimiopreventivos e fatores de risco para o CCR (DE ROBERTIS, et al., 2011).

O azoximetano (AOM) é um procarcinogênico, um intermediário químico e metabólico do metilazoximetanol (MAM) e ativado no fígado (PARANG, et al., 2016). A conversão do AOM em MAM requer a hidroxilação do grupo metil ($-\text{CH}_3$), especialmente na função distal envolvendo o nitrogênio e oxigênio N(O), ou seja, esse processo consiste na adição de uma hidroxila ($-\text{OH}$) ao carbono metil. O MAM é um composto instável, com duração de meia-vida em 12 horas, e se decompõe em formaldeído e no íon metildiazônio, responsável pela alquilação da guanina e da timina do DNA, formando 7-MeG, O⁶-MeG e O⁴-metiltimina, que na ausência de mecanismos de reparos antes da replicação podem favorecer no desenvolvimento tumoral (SOHN,

FIALA, REQUEIJO, 2001). O dextrano sulfato de sódio (DSS) é um polissacarídeo, pró-inflamatório utilizado para induzir colite aguda e crônica, pois compromete a integridade da barreira epitelial do cólon, causando danos à sua função (PARANG, et al., 2016; DZHALILOVA, et al., 2023).

A combinação entre AOM e DSS tem como objetivo reduzir o tempo de desenvolvimento da doença para aproximadamente 12 semanas. O protocolo pode variar um pouco, mas, de forma geral, consiste na aplicação intraperitoneal de AOM, seguida pela administração oral de uma solução de DSS (dissolvida na água de beber) em ciclos. Os tumores são observados na porção distal do cólon, de maneira similar ao CCR espontâneo em seres humanos, iniciando-se em pólipos com características histológicas semelhantes (DE ROBERTIS, et al., 2011). A administração exclusiva de AOM, distribuída em seis doses ao longo do protocolo, prolonga para 24 semanas o desenvolvimento de tumores no cólon (LI, et al., 2022).

Camundongos da linhagem C57BL/6J (B6) apresentam maior resistência à indução de CCR por AOM, mas são mais predispostos à inflamação induzida por DSS, quando comparados a outras linhagens, como a A/J (ARNESEN et al., 2021). Nos camundongos tratados com AOM/DSS, os tumores foram localizados nas regiões média e distal do cólon. Esses animais apresentavam colite, caracterizada clinicamente por diarreia e sangramento intestinal. A análise histológica revelou alterações estruturais das criptas, inflamação da lâmina própria e alterações regenerativas da mucosa. Adicionalmente, foi observada a presença de tumores infiltrando a submucosa e a camada muscular própria, uma camada espessa localizada abaixo da submucosa (LI et al., 2022). No entanto, esses tumores apresentam uma tendência a não se tornar metastático (NETO, ROCHA, REIS, 2023).

5 METODOLOGIA

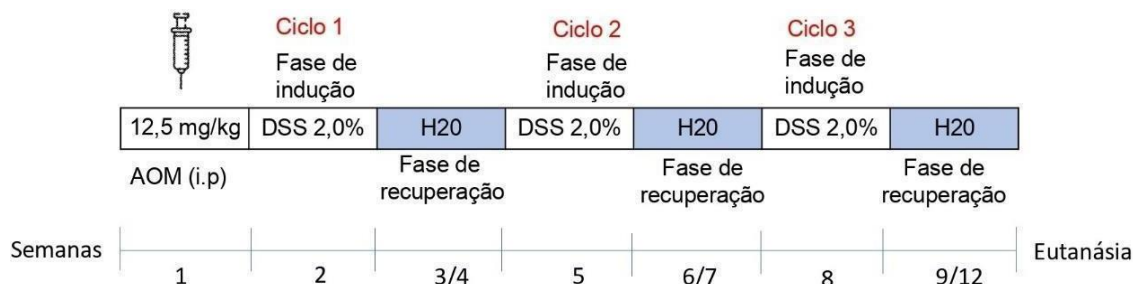
5.1 Animais e tratamento

Camundongos machos C57/BL/6, com peso entre 20 e 30 g (~60 dias de idade), foram obtidos no Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais com um ciclo de luz/escuro de 12/12 horas, temperatura controlada de 23 °C e acesso irrestrito à ração (Nuvilab CR-1, Nuvital, Brasil) e água. Um total de dezenove animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: controle (C, n = 10) e câncer de colón (CC, n = 09). Todos os procedimentos foram conduzidos conforme as normas do Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA) e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Londrina, Brasil (Protocolo nº 032.2023) (Apêndice A).

5.2 Desenho experimental

O câncer de colón foi induzido utilizando o modelo AOM/DSS adaptado de Parang et al. (2016). O protocolo consiste na injeção de AOM (Sigma) seguido de ciclos de 5 dias de DSS por 15 dias de água potável. Uma injeção única de AOM (i.p. 12,5 mg/kg) foi realizada nos animais do grupo CC. Depois de uma semana, foi iniciado o protocolo com DSS (Polydex Pharmaceuticals LTDA, CA, peso molecular de 40000 dalton), que consiste em adicionar na água de beber o DSS na concentração de 2,0%, durante um período de cinco dias ininterruptos. Os animais foram submetidos a três ciclos consecutivos, com um intervalo de 15 dias sem administração de DSS para recuperação. O grupo controle recebeu injeção de solução salina e água potável durante todo período. O esquema do protocolo é apresentado na Figura 1. Ao final de 12 semanas, todos os animais foram eutanasiados.

Figura 1 - Representação do protocolo de indução do câncer de cólon.



Fonte: Elaboração própria. Cada animal recebe uma injeção intraperitoneal (i.p.) de azoximetano (AOM) na dosagem de 12,5 mg/kg para iniciar o protocolo. Em seguida, inicia-se a indução com dextran sulfato de sódio (DSS) a 2,0% (w/v) durante cinco dias consecutivos. Após esse período, os animais passam por uma recuperação de quinze dias com água potável, completando um total de três ciclos. Decorridas doze semanas da administração do AOM, é realizada a eutanásia dos animais.

5.3 Determinação das capacidades físicas

Os animais foram avaliados em dois momentos distintos: inicialmente, uma semana antes da injeção de AOM, para determinar as capacidades físicas prévias; e por último, uma semana antes da eutanásia, para avaliar a presença de alterações ao final do protocolo. A força muscular foi medida de duas formas: força dinâmica e estática. A força estática foi medida utilizando o teste de tração. Um dinamômetro para animais *Grip Strength Meter* (Insight®, Ribeirão Preto, SP, Brasil) foi utilizado. O teste consistiu em posicionar o animal na barra de medida e tracionar suavemente os animais pela cauda até que este solte a barra de teste. O equipamento registra a máxima força de tração aplicada. A força de tração foi determinada correspondente à média de três tentativas realizadas.

A força dinâmica foi determinada utilizando um aparato de escalada como descrito previamente por Padilha et al. (2019). Após a familiarização dos animais com o aparato (escada de escalada e 0,55 m de comprimento, 0,18 m de largura, grade de 0,7 cm e inclinação de 80°), que consistiu em quatro sessões ao longo de uma semana e meia, durante as quais os animais subiam sem nenhum peso. No dia do teste, os animais foram submetidos a escaladas consecutivas com peso atado à cauda. O teste foi iniciado com carga correspondente a 50% da massa corporal de cada animal. O sucesso na escalada foi seguido por adição de carga com 75%, 90% e 100% da massa corporal de cada animal, respectivamente. Após atingir a carga de 100%, 5 g foram

adicionados nas próximas subidas, até que o animal fracassasse após o incentivo de duas tentativas. A força máxima foi considerada a carga da última subida com sucesso.

A capacidade cardiorrespiratória foi avaliada por meio de um teste de velocidade em esteira. Após um período de adaptação, que consistiu em três sessões realizadas em apenas uma semana, nas qual os animais correram a 10 m/min, sem inclinação, por 10 minutos, foi realizado o teste propriamente dito. O protocolo de teste teve início com a velocidade de 1- m/min, seguida de incrementos de 3 m/min a cada 2 minutos, até que o animal atingisse o ponto de exaustão ou alcançasse a velocidade máxima de 28 m/min, valor considerado como 100% da capacidade máxima de corrida. O critério adotado para definir a exaustão foi a permanência contínua do animal por 10 segundo abaixo de uma linha pré-determinada na esteira.

5.4 Eutanásia e preparação dos tecidos

A eutanásia ocorreu dois dias após a finalização do último teste. Os camundongos foram anestesiados com isoflurano a 5% (Instituto Biochimico IND. Farm. LTDA-RJ) e eutanasiados por exsanguinação. Os músculos esqueléticos extensor longo dos dedos (EDL) e sóleo do membro posterior direito foram dissecados, pesados, rapidamente congelados em nitrogênio líquido e armazenados a -80 °C para análises futuras. A escolha desses músculos se justifica devido a sua composição distintas de fibras musculares- o EDL sendo de contração rápida (fibras do tipo II) e o sóleo predominantemente de contração lenta (fibras do tipo I), somado a isso, em nossos resultados, também apresentaram diferenças estatisticamente significativas no peso seco entre os grupos. Os músculos EDL e sóleo do membro posterior esquerdo foram imersos em uma solução de paraformaldeído tamponado em PBS a 4% (p/v) para análise histológica. O osso da tíbia foi removido e medido para correções quando necessário. O peso total dos músculos esqueléticos sóleo e EDL foi utilizado como parâmetro de massa muscular. Os depósitos de gordura epididimal foram removidos e pesados.

O cólon também foi removido do ceco até o ânus. Em seguida, o tecido foi higienizado com PBS 1X utilizando uma seringa de 10 mL. O cólon dos animais foi disposto longitudinalmente, com o ceco formando um ângulo de 90°. O comprimento total do cólon de cada animal foi mensurado e registrado em centímetros. Em seguida,

o colón foi dividido em parte proximal e distal. A porção distal foi cortada em segmentos circulares de 1 cm, e fixados em formalina para análise histológica.

5.5. Histologia do músculo esquelético para determinação da área de secção transversal

Para a análise em microscopia óptica, os músculos EDL e sóleo foram fixados em paraformaldeído (4%) por 24 horas, posteriormente desidratados com etanol em concentrações crescentes (70%, 90% e 100%), diafanizados e embebidos em blocos de parafina, seguindo o protocolo de Terry e Wells (2016). Foram realizadas secções semifinas de 5 µm, coradas com hematoxilina e eosina (LIU, et al., 2013).

A área de secção transversal (CSA) das fibras musculares esqueléticas foi determinada a partir de imagens capturadas por microscópio óptico com ampliação de 40×. Aproximadamente 150 fibras por camundongo e cerca de 900 fibras por grupo foram quantificadas. As imagens foram processadas utilizando o software ImageJ (Wayne Rasband, National Institutes of Health, EUA).

5.6. Histologia e histopatologia do cólon

Os segmentos circulares do cólon foram fixados em formaldeído a 4% por 24 horas, subsequentemente clarificado em xilol, emblocados em parafina e seccionado em cortes de 5 µm de espessura, sendo corados com hematoxilina e eosina. A avaliação histopatológica foi realizada com base no protocolo descrito por Suzui et al. (2013), para a identificação de focos de criptas aberrantes (ACF), através da análise morfológica da mucosa colônica. As lesões foram identificadas com base no aumento do tamanho das criptas, alterações na forma do lúmen e espessamento epitelial. A quantificação foi realizada a microscopia óptica com objetiva de 4x, considerando positivos os focos que apresentavam características típicas de ACF.

5.7. Atividade clínica

Os camundongos de ambos os grupos foram avaliados segundo uma ficha de monitoramento de saúde, conforme o protocolo descrito por Hermann e Flecknell (2018) (Anexo 1). Em síntese, essa ficha contém parâmetros como perda de peso,

frequência respiratória, mobilidade e reações a estímulos, postura, pelagem, consistência das fezes e orifícios. Cada variável foi pontuada de 0 a 4, sendo os escores mais elevados indicavam maior gravidade clínica. Complementarmente, utilizamos uma escala de avaliação facial associada à dor (Anexo 2), proposta por Langford et al. (2010), que analisa características como estreitamento orbital, protuberância nasal e da bochecha, posição da orelha e movimento dos bigodes. Cada parâmetro é pontuado em uma escala de 0 a 2 pontos, possibilitando uma quantificação do desconforto ou dor dos animais através das expressões faciais.

Ambos os monitoramentos contribuíram para uma terceira avaliação, referente ao grau de inflamação intestinal - Índice de Atividade da doença (IAD) (Anexo 3) - que avalia especificamente a perda de peso, a consistência fecal e a presença de sangue nas fezes. Cada critério recebeu uma pontuação de 0 a 4, totalizando um escore máximo de 12 pontos, sendo que os valores mais altos indicam maior severidade da inflamação, conforme descrito por Stevceva et al. (2003) e Zhang et al. (2014).

5.8 Determinação da Expressão de mRNA

O RNA foi isolado a partir de 50 mg de músculo gastrocnêmio congelado utilizando o Kit RiboPure (número de peça AM 1924; Ambion, Austin, TX, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. Em seguida, o RNA total foi quantificado por espectrofotometria na densidade óptica de 260/280 (NanoDrop 2000c; Thermo Scientific, Waltham, MA, EUA). Um tratamento adicional com DNase I (kit DNA-free, número de peça AM1906; Ambion, Austin, TX, EUA) foi realizado para remover o DNA genômico contaminante do RNA isolado. Posteriormente, o DNA complementar (cDNA) foi sintetizado a partir de 1000 ng de RNA total utilizando um kit de transcrição reversa de alta capacidade para cDNA (número de peça 4374966; Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). A reação quantitativa em cadeia da polimerase foi realizada utilizando o sistema ViiA7 Real-Time PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Um card contendo 96 ensaios de expressão gênica TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) customizado foi utilizado para determinação de genes relacionados a miopatias (TaqMan™ Array, Format 96a MouseSkeletalMuscle Catalog number: 4342259).

Os ciclos de qPCR seguiram o seguinte protocolo: um ciclo a 50 °C por 2 minutos, um ciclo a 95 °C por 20 segundos, seguido de 40 ciclos de 1 segundo a 95

°C e 20 segundos a 60 °C. A expressão relativa foi determinada pelo método $2^{-\Delta\Delta CT}$, em que $\Delta\Delta CT$ representa a diferença entre os valores do ciclo limiar (CT) da amostra-alvo e do controle, normalizada pelos genes de referência das reações isomerase peptidilprolil A e beta-actina.

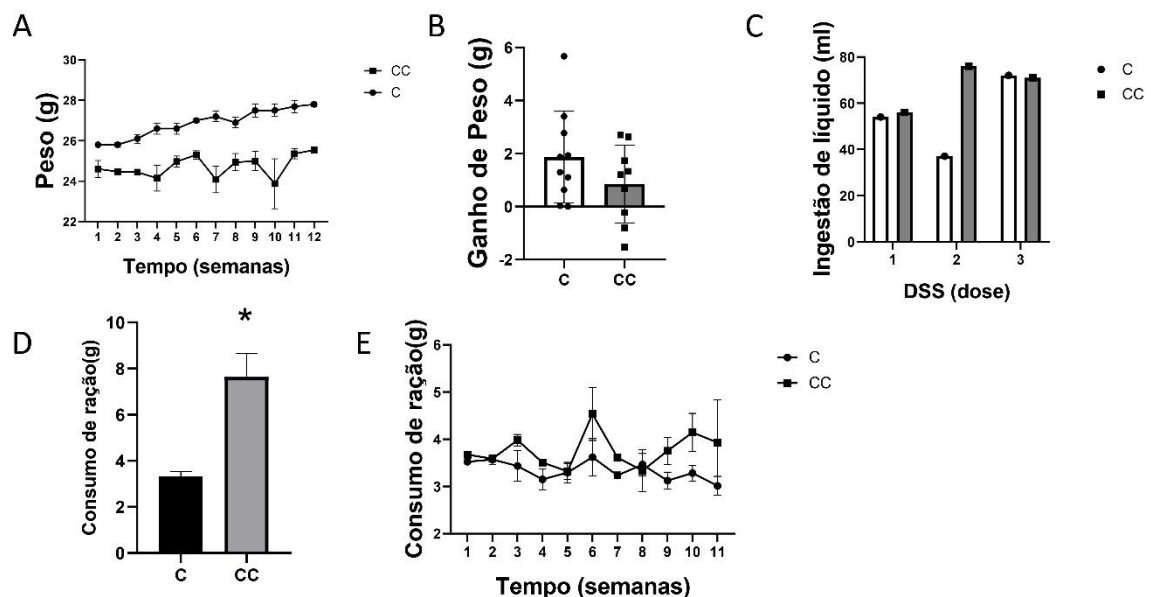
5.9 Análise estatística

As análises estatísticas foram conduzidas no software GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição normal (paramétricos) foram expressos com a média \pm desvio padrão e analisados utilizando o teste t Student para comparações entre dois grupos. Para os dados que não apresentaram normalidade, foi aplicado o teste não equivalente de Mann-Whitney. O nível de significância estatística foi definido em $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

O tratamento com AOM/DSS causou reduções pontuais nas semanas posteriores ao tratamento com DSS (semanas 3, 6 e 9), promovendo com que o ganho no peso corporal dos animais do grupo CC fosse mais lento que os animais do grupo controle. Apesar disso, não houve diferença significativa no ganho peso corporal semanal ou total dos animais do grupo CC em comparação com o grupo C (Figura 2 A e B). O mesmo ocorreu com a ingestão de água dos animais, onde não foi encontrada diferença significativa ao longo o experimento (Figura 2C). No entanto, as variações na ingestão alimentar causadas pelo tratamento com DSS resultaram em uma ingestão alimentar significativamente maior nos animais do grupo CC comparados ao controle (C:3,34 g \pm 0,20 vs CC: 7,64 cm \pm 1,02) (Figura 2 D e E). Não foram observadas diferenças no coeficiente de eficiência alimentar (CEA), calculado como a razão entre o ganho de peso corporal e o consumo alimentar ao longo de todo protocolo, conforme descrito por Rathod et al. (2021).

Figura 2. Dados gerais sobre o protocolo AOM/DSS

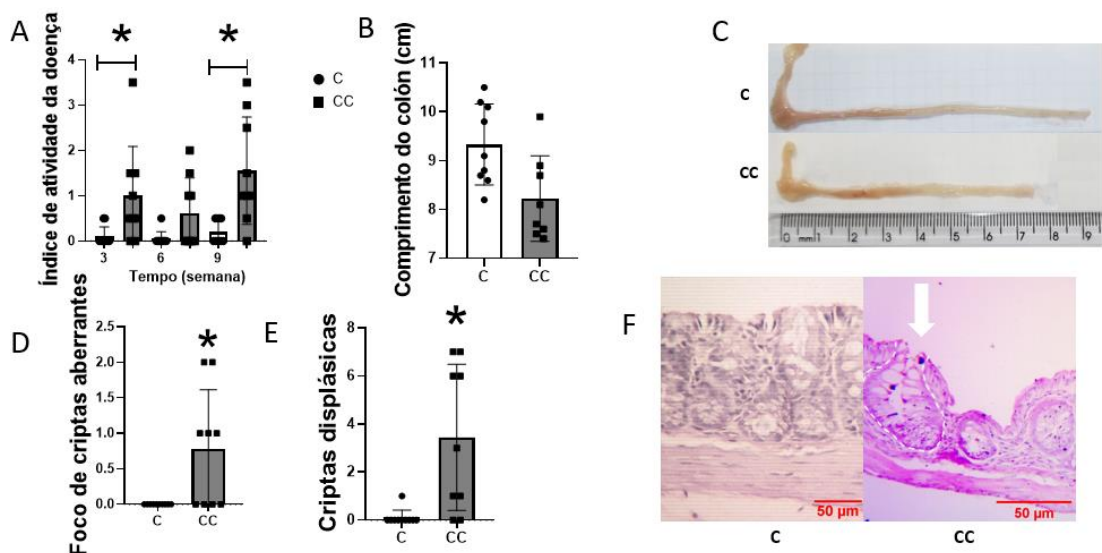


Fonte: Elaboração própria. Tratamento com AOM/DSS não causou mudanças no peso corporal total na ingestão de água, mas aumentou a ingestão alimentar. Mudanças no peso corporal nas 12 semanas de experimento (A), ganho de peso total (B), ingestão de líquido (C) e alimentar durante o período 11 semanas de experimento (D) e total (E). * $p < 0.05$, comparado com o grupo controle, com teste *t student*.

Os animais submetidos ao tratamento de 5 dias com DSS a 2,0% apresentaram um aumento no índice de atividade da doença, caracterizado por perda de peso, fezes com sangue e consistência fecal. O escore no grupo induzido foi significativamente maior do que no grupo controle nas semanas 3 ($1 \pm 1,08$ vs $0,1 \pm 0,21$, respectivamente, $p < 0,05$) e 9 ($1,55 \pm 1,18$ vs $0,2 \pm 0,25$, respectivamente, $p < 0,05$), indicando a presença de sangue oculto e alteração na consistência fecal. Na semana 6, houve melhora no grupo CC, sem diferença significativa quando comparado ao grupo controle ($0,61 \pm 0,78$ vs $0,05 \pm 0,15$, respectivamente) (Fig. 3A). Durante o protocolo, nosso modelo não apresentou sangramento intestinal.

Além disso, o comprimento do cólon foi medido, e os camundongos do grupo induzido apresentaram um cólon mais curto em comparação ao grupo controle ($9,33 \pm 0,82$ vs $8,22 \pm 0,87$, respectivamente, $p < 0,05$) (Fig. 3B, C). O cólon distal dos camundongos induzidos apresentou um número maior de lesões pré-neoplásicas, com focos de criptas aberrantes, em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$) (Fig. 3D). O protocolo de 12 semanas foi suficiente para o surgimento de alterações morfológicas distintas, como criptas displásicas, em alguns animais. Aproximadamente 78% dos camundongos do grupo induzido apresentaram pelo menos uma alteração, associada a um aumento do diâmetro das criptas (Fig. 3E, F).

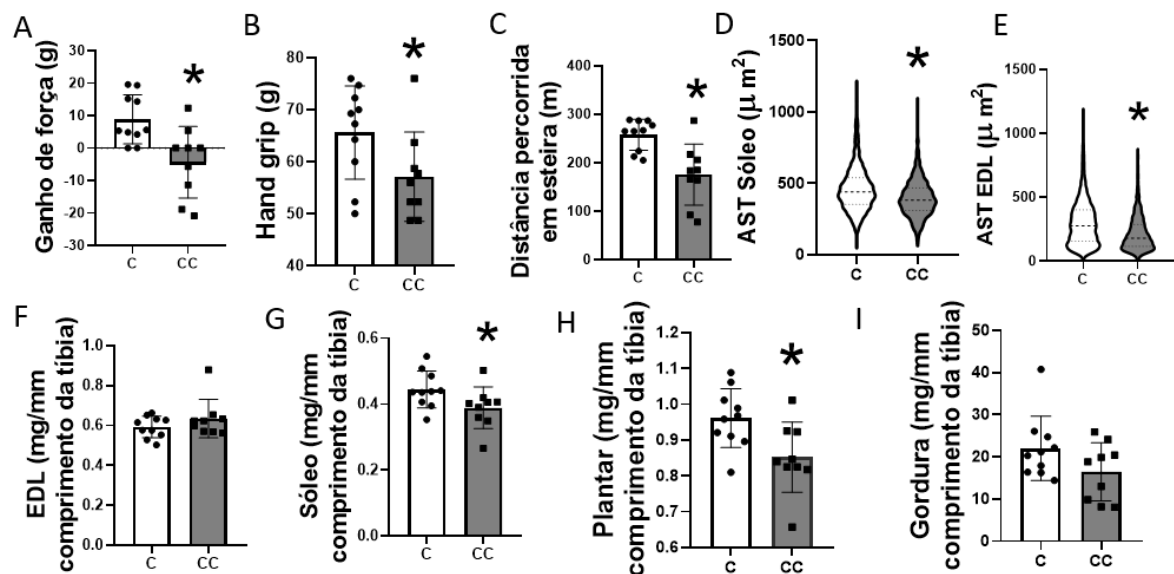
Figura 3. Caracterização da inflamação e lesões colônicas



Fonte: Elaboração própria. Índice de desenvolvimento da doença nas semanas de DSS(A), Comprimento médio do cólon (B), Imagem do cólon (C) Número de criptas aberrantes (D) Criptas displásicas (E) imagem de microscópio óptico 40x de alterações do cólon. (F) * $p < 0,05$, comparado com o grupo controle.

A administração de AOM/DSS promoveu uma redução significativa na força muscular em uma repetição máxima ($p < 0,05$), correspondendo a 149% (C: 7,67 vs. CC: - 5,58) (Fig. 4A). Na comparação da força de preensão média dos animais ao longo das 12 semanas, o grupo induzido apresentou uma diminuição em relação ao grupo controle (-13%, 57,1 vs. 65,6, respectivamente) (Fig. 4B). Notavelmente, houve uma diferença na distância percorrida na esteira rolante: os camundongos do grupo controle realizaram um percurso maior em comparação ao grupo induzido (31,9%; C:257,8 vs. CC: 175,4) (Fig. 4C). Não encontramos diferença significativa no peso seco do fígado normalizado pelo comprimento da tíbia (C: 0,03 vs. CC: 0,06 mg/mm).

Figura 4. Parâmetros de desempenho físico e alterações morfométricas musculares



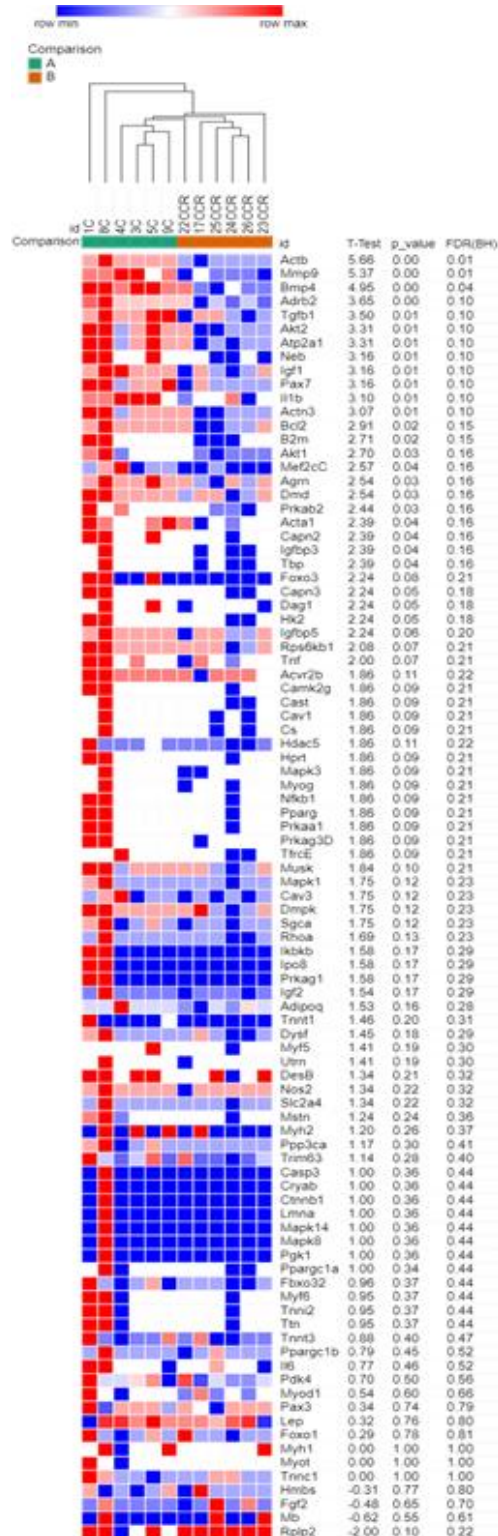
Fonte: Elaboração própria. Dados referentes ao final do protocolo. Ganho de força pelo teste de escada (A), Hand grip (B), Distância percorrida em esteira rolante (C) AST do músculo sóleo (D) AST do músculo EDL (E) EDL dividido pelo comprimento da tíbia (F) Sóleo dividido pela tíbia (G) Plantar dividido pela tíbia (H) e gordura pela tíbia (I). * $p < 0,05$, comparado com o grupo controle.

O protocolo induziu hipotrofia de 14,2% no diâmetro das miofibras musculares no músculo sóleo do grupo CC em comparação ao controle (C $460 \mu\text{m}^2$ vs CC $394 \mu\text{m}^2$, $P < 0,05$) (Fig. 4D, F). No músculo EDL, observou-se uma redução de 5,67% na área das fibras musculares (C: $299 \mu\text{m}^2$ vs CC: $216 \mu\text{m}^2$, $P < 0,05$) (Fig. 4 E, G), indicando uma diminuição menos acentuada quando comparada a do sóleo. Na análise de peso dos músculos, corrigidos pelo comprimento da tíbia, o músculo sóleo do grupo CC apresentou uma diferença em comparação ao controle, (-13,6%, C 0,44 vs CC 0,38),

o mesmo ocorreu no músculo plantar (-11,4%, C: 0,96 vs. CC: 0,85) (Fig. 4 H). Entretanto, o EDL não mostrou diferença entre os grupos (6,77%, C 0,59 vs CC 0,63). De maneira semelhante em relação ao peso da gordura, nenhuma variação entre os grupos foi observada (-25,4%, C 22,0 vs 16,4) (Fig. 4 I).

A análise de expressão gênica identificou alterações estatisticamente significativas ($p < 0,01$) em um painel de seis genes específicos: Mmp9, Tgfb1, Akt2, Bmp4, Adrb2, Actb. Esses genes estão envolvidos em processos relacionados a respostas inflamatórias, remodelamento da matriz extracelular e regulação do metabolismo muscular. A superexpressão de Mmp9 sugere aumento da atividade proteolítica, característico de um estado catabólico. A elevação de Tgfb1 indica a ativação de vias pró-inflamatórias e fibrogênicas, ambas associadas a disfunções residuais. A aumento nos níveis de Akt2, componente da via PI3K/AKT, sugere o comprometimento das sinalizações anabólicas e da manutenção da homeostase celular. Alterações na expressão de Bmp4 podem indicar prejuízo nos mecanismos de regeneração muscular, dados seu papel na diferenciação e reparo tecidual. A modulação da resposta ao estresse e da mobilização energética está relacionada à atividade do gene Adrb2, que codifica um receptor adrenérgico $\beta 2$. Por último, Actb, pode apresentar variações em contexto de estresse celular, resultando em alterações estruturais (fig. 5)

Figura 5. Variação da expressão de genes no músculo gastrocnêmio



Fonte: Painel de expressão gênica obtido por qPCR. Os genes Mmp9, Tgfb1, Akt2, Bmp4, Adrb2, Actb apresentaram alterações significativas ($p < 0,01$), sugerindo a modulação de vias relacionadas à inflamação, remodelamento da matriz extracelular, metabolismo e regeneração muscular.

7 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar a aplicabilidade do modelo AOM/DSS para investigar a sarcopenia associada ao câncer de cólon, partindo da hipótese de que esse modelo experimental mimetiza as alterações musculares e fisiológicas observadas na fisiopatologia humana. Nossos resultados demonstram que o protocolo AOM/DSS, com duração de 12 semanas, promoveu alterações morfométricas no cólon, características do câncer, como a presença de lesões pré-neoplásicas e displásicas. Nossa pesquisa apontou que o modelo se mostrou eficaz na indução de sarcopenia em camundongos C57BL/6J, evidenciada pela redução da força muscular, da capacidade cardiorrespiratória, pela atrofia de miofibrilas do músculo esquelético, e alterações no perfil de expressão gênica, que confirmam o estado catabólico e inflamatório observado nesse modelo.

Portanto, os principais achados deste estudo foram: 1) Um modelo com atrofia muscular específica, na ausência de caquexia; 2) O comprometimento funcional do músculo esquelético como indicador de sarcopenia; 3) Um perfil molecular consistente com o desequilíbrio entre vias catabólicas e anabólicas, inflamação sistêmica e comprometimento da regeneração muscular.

Durante o protocolo, observou-se perda de peso nas semanas seguintes à administração de DSS. No entanto, os animais recuperavam o peso antes do início de cada novo ciclo. Ao final do experimento, não foi detectada perda de peso corporal compatível com caquexia associada ao câncer, mas sim um ganho de peso mais lento em comparação ao grupo controle. Esses dados são diferentemente de outras pesquisas que relatam perda de peso corporal em modelos AOM/DSS, associada a processos de caquexia (SUN, et al., 2023), nossos dados indicam uma resposta distinta, sem evolução para um quadro de perda severa e progressiva de peso corporal.

Este estudo demonstrou que a ingestão alimentar significativamente maior observada no CC, em comparação ao grupo controle (C), na presença de um quadro inflamatório induzido pelo AOM/DSS, pode estar relacionada a alterações na sinalização de hormônios envolvidos na regulação da saciedade e do apetite, com a leptina e a grelina. Estudos tem demonstrado que a leptina, além de atuar como hormônio anorexígeno, exerce efeitos metabólicos no músculo esquelético. Dullo et al. (2002) evidenciaram que sua ação sobre a termogênese depende da ativação da via de sinalização PI3K/Akt, o que indica que a leptina atua de forma interdependente com

o metabolismo energético da massa.

A presença de inibidores dessa via, ou disfunções nos receptores de leptina (LepR), pode comprometer esses efeitos, sugerindo um estado de resistência à leptina. Complementarmente, Wang e Hong (2025) descreveram que a leptina protege os adipócitos da lipotoxicidade através da inibição da lipogênese e do estímulo da oxidação de ácidos graxos, mecanismo que possibilita a manutenção do peso corporal mesmo com o aumento da ingestão calórica. No entanto, a grelina, conhecida por sua ação orexigênica, também participa de processo metabólicos nos tecidos periféricos.

Segundo Kasprzak (2022), a grelina participa da via dos receptores GHS-R e da subsequente sinalização PI3K/AKT/mTOR, afetando a regulação do apetite quanto a síntese proteica e o e o metabolismo energético, inclusive no músculo esquelético. Em nosso modelo, a combinação entre um aumento da ingestão alimentar sem ganho de peso e com uma atrofia muscular sugere uma possível resistência à leptina e/ou elevação nos níveis de grelina circulante, ou ainda uma maior sensibilidade periférica a esse hormônio. Essa hipótese é corroborada por achados de Kawaguchi et al. (2015), que, ao investigarem a grelina em um modelo murino de AOM/DSS, também observaram ausência de alterações significativas no peso corporal médio dos animais.

Os resultados referentes ao comprometimento do músculo esquelético são caracterizados na literatura como um marcador de sarcopenia (CRUZ- JENTOFT et a., 2019). Observamos uma redução significativa na resistência muscular e na capacidade cardiorrespiratória por meio das avaliações de 1RM, da força de pressão e do desempenho na esteira rolante. Achados semelhantes foram relatados em outros estudos com modelos murinos experimentais de DII, Puleo et al. (2010), observaram que a inflamação intestinal resultou no aumento da degradação de proteínas musculares, mediadas por vias catabólicas associadas a um ambiente inflamatório sistêmico mediados, envolvendo citocinas como TNF- α , IL-6 e NOS2.

Em outro estudo, utilizando o modelo de inflamação intestinal induzido apenas com DSS, foram realizados testes de força de preensão, rotarod e teste de marcha. Os autores relataram uma redução no desempenho dos animais com DII, além de níveis elevados de TNF- α e IL-6 no cólon (KISHIMOTO, et al.,2019). Notavelmente, observamos resultados semelhantes, incluindo a redução na área das fibras musculares dos tipos I e II, respectivamente nos músculos sóleo e EDL – alteração também descrita em pacientes com sarcopenia, que apresentaram uma redução na área das fibras do tipo I e II (CICILIOT, et al.,2013). Além disso, quando o câncer de

cólon é associado à inflamação, presença de sarcopenia praticamente dobra o risco de mortalidade geral em pacientes não metastáticos (CESPEDES, et al., 2018).

Para avaliar a sarcopenia em nível molecular, realizamos a análise da expressão gênica no tecido muscular dos animais do grupo CC por meio de qPCR, a qual revelou alterações compatíveis com o quadro observado de perda muscular. A superexpressão de IL-1 β e TGF- β 1 no músculo gastrocnêmio indica um processo inflamatório e profibrótico localizado. A relevância dessas alterações é corroborada por estudos prévios; por exemplo, modificação em IL-1 β em miócitos foram demonstradas em modelos de sepse e inflamação. Essa alteração eleva a expressão de IL-6, e a sua inibição (via NLRp3 dependente) atenua a atrofia muscular tanto *in vitro* quanto *in vivo* (em um modelo de sepse), conforme demonstrado por HUANG, et al. (2017). A superexpressão de TGF- β 1, estudos em modelos animais de inflamação crônica mostram que essa citocina induz atrofia muscular por meio da ativação das vias da quinase TAK1, estimuladas por citocinas como IL-1 β , TNF- α e o próprio TGF- β 1. Essa cascata leva à fibrose tecidual, reduzindo a regeneração muscular e aumentando a deposição de colágeno, comprometendo de forma significativa a função muscular (KANAI, et al., 2024).

A metaloproteinase da matriz 9 (MMP-9) desempenha um papel fundamental na degradação de proteínas da matriz extracelular (MEC) e no remodelamento tecidual em processos fisiológicos. Sua atividade é regulada por citocinas inflamatórias, como IL-1 β e TGF- β (Li et al., 2009). Em contextos patológicos, no entanto, a MMP-9 costuma estar desregulada. Estudos demonstram que sua expressão está aumentada em condições como a doença inflamatória intestinal (DII) e o câncer de cólon (Garg et al., 2010), o que é consistente com os achados do presente estudo. Em conjunto, esses resultados indicam que o eixo IL-1 β / TGF- β 1/ MMP9 pode estar envolvido na mediação da sarcopenia por mecanismos locais de inflamação, degradação da matriz extracelular (MEC) e fibrose muscular, mesmo na ausência de caquexia sistêmica. Essa distinção é importante, pois sugere que a funcional do músculo esquelético pode se iniciar precocemente.

No músculo esquelético, o principal receptor β - adrenérgico é o β 2-AR, codificado pelo gene ADRB2 e acoplado à proteína G do tipo Gas (JOASSARD et al., 2013). Esse receptor pode ser ativado por catecolaminas endógenas, tanto pela via circulação sistêmica quanto por inervação noradrenérgica direta do músculo, estando associado à ativação de vias anabólicas e a inibição de processos catabólicos (SILVA, et al., 2024). A ativação de ADRB2 leva à produção de monofosfato de adenosina

cíclico (AMP cíclico ou cAMP), promovendo efeito adaptativo no músculo esquelético, como hipertrofia, melhora da função muscular e atenuação da atrofia, por meio da redução da degradação de proteínas musculares (BERDEAUX; STEWART, 2012). Dessa forma, a supressão observada em nosso estudo pode refletir um mecanismo adaptativo local, possivelmente acionada para prevenir a integridade muscular. Adicionalmente, a sinalização de β 2-AR pode atuar como antagonista das vias inflamatórias ativadas por citocinas como IL-1B e TGF-B1, frequentemente associados à atrofia muscular (KANAI, et al., 2024). Esses resultados sugerem que a supressão de ADRB2 pode estar envolvida em uma resposta compensatória com potencial efeito protetor sobre a massa muscular.

A proteína quinase B β (PKB β), codificada pelo gene AKT2, é um transdutor-chave na sinalização de insulina/IGF-1, essencial para regulação do metabolismo celular, crescimento e sobrevivência, desempenhando um papel central na manutenção da massa muscular esquelética, promovendo a síntese proteica e inibindo a degradação proteica através da via PI3K/AKT/mTOR (SASAKO, et al., 2022). Essa ativação resulta na fosforilação do fator de transcrição FoxO3, que suprime a expressão de genes catabólicos como Atrogin-1 e MuRf-1, ambos ligases de ubiquitina envolvidas na proteólise muscular (YE, et al., 2024). Estudos em modelos animais de caquexia associada ao câncer demonstram redução na síntese e aumento na degradação de proteínas musculares, resultando em atrofia muscular quando há desregulação das vias de sinalização que envolvem a ativação da AKT (YANG, et al., 2020).

8 CONCLUSÃO

Em conclusão, o modelo experimental AOM/DSS mostrou-se eficaz na indução de sarcopenia com alterações musculoesqueléticas. Dentre os principais achados, destaca-se a perda funcional, evidenciada pela redução da força muscular e da capacidade cardiorrespiratória, que ocorreu em conjunto com a atrofia das fibras musculares. Adicionalmente, o perfil molecular caracterizado por alterações nas vias relacionadas à proteólise, inflamação e anabolismo muscular demonstrou um estado catabólico típico da sarcopenia associada a processos inflamatórios, como os que ocorrem no câncer de cólon.

Tais dados reforçam a aplicabilidade do modelo AOM/DSS como uma ferramenta translacional para o estudo dos mecanismos da sarcopenia no contexto oncológico, possibilitando a investigação de processos mecanismos moleculares envolvidos no comprometimento muscular e oferecendo subsídios para futuras intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, M.; SPENCER, E.A.; COLOMBEL, J.F.; UNGARO, R.C. **Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists.** *Gastroenterology*. 2021. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2021.04.063. Acesso em: 03 jul. 2025
- ALRAHAWY, M. et al. **Microbiome and Colorectal Cancer Management.** *Cureus*, v. 14, n. 10, p. e30720, 2022. Disponível em: doi:10.7759/cureus.30720. Acesso em: 30 mar. 2025.
- AN, S.; PARK, S. **Association of Physical Activity and Sedentary Behavior With the Risk of Colorectal Cancer.** *J Korean Med Sci*. 2022. Disponível em: doi:10.3346/jkms.2022.37.e158. Acesso em: 30 mar. 2025.
- ARNESEN, H. et al. **Induction of Colorectal Carcinogenesis in the C57BL/6J and A/J Mouse Strains with a Reduced DSS Dose in the AOM/DSS Model.** *Lab Anim Res*, v. 37, n. 1, p. 19, 2021. Disponível em: doi:10.1186/s42826-021-00096-y. Acesso em: 12 abr. 2025
- BANIBAKHSH, A.; SIDHU, D.; KHAN, S.; HAIME, H., FOSTER, P.A. **Sex steroid metabolism and action in colon health and disease.** *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023. Disponível em: doi:10.1016/j.jsbmb.2023.106371. Acesso em: 20 jul. 2025
- BARKER, N. **Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration.** *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19–33 (2014). Disponível em: doi.org/10.1038/nrm3721. Acesso em: 15 mar. 2025.
- BERDEAUX, R.; STEWART, R. **cAMP signaling in skeletal muscle adaptation: hypertrophy, metabolism, and regeneration.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012. Disponível em: doi:10.1152/ajpendo.00555.2011. Acesso em 10 jun. 202
- BERGSTROM, K.; LIU, X.; ZHAO, Y. et al. **Defective Intestinal Mucin-Type O-Glycosylation Causes Spontaneous Colitis-Associated Cancer in Mice.** *Gastroenterology*. 2016. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2016.03.039. Acesso em: 21 mar 2025.
- BIRCHENOUGH, GEORGE M. H. et al. **A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion.** *Science*, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1126/science.aaf7419. Acesso em: 25 mar. 2025.
- BOARDMAN, L. A.; VILAR, E.; YOU, Y. N.; SAMADDER, J. **AGA Clinical Practice Update on Young Adult-Onset Colorectal Cancer Diagnosis and Management: Expert Review.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 18, Issue 11, 2415 – 2424. 2020. Disponível em:doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.058. Acesso em: 12 mar. 2025.
- BOSSINI, A.J.L.R.; GÁMEZ, M. A.; LUENGO, G.D. et al. **Prevalence of Sarcopenia Determined by Computed Tomography in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies.** *Cancers (Basel)*. 2024. Disponível em: 10.3390/cancers16193356 . Acesso em : 01 jul. 2025.

BOTTERI, E. et al. **Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis.** *Am J Gastroenterol*, Am. J. Gastroenterol, v. 115, n. 12, p. 1940-1949, 2020. Disponível em: doi:10.14309/ajg.0000000000000803. Acesso em: 02 abr. 2025.

BOZZETTI, F. **Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy.** *Annals of Oncology*, Volum 28, Issue 9, 2107 – 2118. 2017. Disponível em: doi.org/10.1093/annonc/mdx271. Acesso em: 17 mar. 2025.

BOZZETTI, F. **Chemotherapy-Induced Sarcopenia.** *Curr Treat Options Oncol*, v. 21, n. 1, p. 7, 2020. Disponível em: doi:10.1007/s11864-019-0691-9. Acesso em: 20 mar. 2025

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS – Departamento de Informática do SUS. **Mortalidade-CID-10.** Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10br.def>. Acesso em: 09 mar. 2025.

BRAY, F.; LAVERSANNE, M. SUNG, H., et al. **Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** *CA cancer J Clin*, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>. Acesso em: 10 agost. 2025.

CESPEDES, F.; E. M. et al. **Screening for low muscularity in colorectal cancer patients: a valid, clinic-friendly approach that predicts mortality.** *J Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v.9, iss 5, 2018. Disponível em: doi.org/10.1002/jcsm.12317. Acesso em: 18 mar. 2025.

CHAN, M.Y.; CHOK, K.S.H. **Sarcopenia in pancreatic cancer - effects on surgical outcomes and chemotherapy.** *World J Gastrointest Oncol*. 2019. Disponível em: doi:10.4251/wjgo.v11.i7.527. Acesso em 02 julh.2025.

CHATTOPADHYAY, I. et al. **Exploring the Role of Gut Microbiome in Colon Cancer.** *Appl Biochem Biotechnol*, *Appl Biochem Biotechnol*. v. 193, n. 6, p. 1780-1799, 2021. Disponível em: doi:10.1007/s12010-021-03498-9.

CHATTOPADHYAY, Indrani et al. **Exploring the role of gut microbiome in colon cancer.** Springer nature, 2021. Disponível em: doi.org/10.1007/s12010-021-03498-9. Acesso em: 01 abr. 2025.

CICILLIOT, S.; ROSSI, A.C., et al. **Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting.** *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2191-2199. Disponível em: doi:10.1016/j.biocel.2013.05.016. Acesso em: 04 jun. 2025.

CLEVERS, HANS. **The intestinal crypt, a prototype stem cell compartment.** *Cell*, 2013. Disponível em:doi.org/10.1016/j.cell.2013.07.004. Acesso em: 27 mar. 2025.

CLINTON, SK. Et al. **The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions.** J Nutr. 2020. Disponível em: doi:10.1093/jn/nxz268. Acesso em 07 agost. 2025.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. **Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.** Age and Ageing, 2019. Disponível em: doi.org/10.1093/ageing/afy169. Acesso em: 17 mar. 2025.

DEKKER, E. et al. **Colorectal cancer.** The Lancet, 2019. Disponível em: doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0. Acesso em: 08 fev. 2025.

DEL CORNÒ, M. et al. **Transcriptome Profiles of Human Visceral Adipocytes in Obesity and Colorectal Cancer Unravel the Effects of Body Mass Index and Polyunsaturated Fatty Acids on Genes and Biological Processes Related to Tumorigenesis.** Front Immunol, 2019. Disponível em: doi.org/10.3389/fimmu.2019.00265. Acesso em: 24 mar. 2025.

DE ROBERTIS, M. et al. **The AOM/DSS Murine Model for the Study of Colon Carcinogenesis: From Pathways to Diagnosis and Therapy Studies.** J Carcinog, v. 10, p. 9, 2011. Disponível em: doi:10.4103/1477-3163.78279. Acesso em: 02 abr. 2025.

DOMINGUEZ-VALENTIN, M.; CROSBIE, E. J.; ENGEL, C. et al. **Risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in female heterozygotes of pathogenic mismatch repair variants: a Prospective Lynch Syndrome Database report.** Genetics in Medicine, 2021. Disponível em: doi.org/10.1038/s41436-020-01029-1. Acesso em: 01 abr. 2025.

DULOO, A.G.; STOCK, M.J. et al. **Montani JP, Seydoux J. Leptin directly stimulates thermogenesis in skeletal muscle.** FEBS Lett. 2002. Disponível: doi:10.1016/s0014-5793(02)02449-2. Acesso em: 06 jul. 2025.

DZHALILOVA, D. et al. **Murine Models of Colorectal Cancer: The Azoxymethane (AOM)/Dextran Sulfate Sodium (DSS) Model of Colitis-Associated Cancer.** PeerJ, 2023. Disponível em: 10.7717/peerj.16159. Acesso em: 02 abr. 2025.

FIGUEIRA, A.C.C.; PEREIRA, A.; LEITÃO, L. et al. **Effects of Moderate Exercise Training on Cancer-Induced Muscle Wasting.** Healthcare (Basel). 2023. Disponível em: 10.3390/healthcare11192652. Acesso em 02 jul. 2025.

FERRARI, P. et al. **Lifetime and Baseline Alcohol Intake and Risk of Colon and Rectal Cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).** Int J Cancer, v. 121, n. 9, p. 2065–2072, 2007. Disponível em: doi:10.1002/ijc.22966. Acesso em: 04 abr. 2025.

GARG, P. et al. **Matrix metalloproteinase-9 functions as a tumor suppressor in colitis-associated cancer.** Cancer research vol. 70,2. 2010. Disponível em: doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3166. Acesso em: 02 abr. 2025.

GIANFREDI, V. et al. **Rectal Cancer: 20% Risk Reduction Thanks to Dietary Fibre Intake. Systematic Review and Meta-Analysis.** Nutrients. 2019. Disponível em:

doi:10.3390/nu11071579. Acesso em: 02 mar. 2025.

GUAN, Q. A. **Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease.** *J Immunol Res.* 2019. Disponível em: 10.1155/2019/7247238. Acesso em 23 jul. 2025.

HÄNDEL, M. N. et al. **Processed meat intake and incidence of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.** *Eur J Clin Nutr*, 2020. Disponível em: doi.org/10.1038/s41430-020-0576-9. Acesso em: 29 mar. 2025.

HUA, H. et al. **Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy.** *J Hematol Oncol*, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00904-3>. Acesso em: 03 abr. 2025.

HUANG, N.; KNY, M., et al. **Deletion of *Nlrp3* protects from inflammation-induced skeletal muscle atrophy.** *ICMx* 5, 3, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40635-016-0115-0>. Acesso em: 02 abr.2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 20 fev. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2022. 160 p. ISBN 978-65-88517-09-3 Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 09 mar. 2025.

JANSEN, A. M. L.; GOEL, A. **Mosaicism in Patients With Colorectal Cancer or Polyposis Syndromes: A Systematic Review.** *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. Disponível em: doi:10.1016/j.cgh.2020.02.049. Acesso em: 24 mar. 2025.

JIN, D. et al. **Diet-Wide Association, Genetic Susceptibility and Colorectal Cancer Risk: A Prospective Cohort Study.** *Nutrients*, *Nutrients*, v. 15, n. 22, p. 4801, 2023. Disponível em: doi:10.3390/nu15224801. Acesso em: 04 abr. 2025.

JOASSARD, O.R.; DUREIUX, A.C.; FREYSSENET, D.G. **β 2-Adrenergic agonists and the treatment of skeletal muscle wasting disorders.** *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 45, 2013. Disponível em: doi:10.1016/j.biocel.2013.06.025 . Acesso em 14 jul. 2025.

JOO, Jihoon E. et al. **Genetics, genomics and clinical features of adenomatous polyposis.** *Familial cancer* vol. 24, 2025. Disponível em: doi:10.1007/s10689-025-00460-0. Acesso em: 01 abr.2025.

KANAI, M. et al. **Inflammatory cytokine-induced muscle atrophy and weakness can be ameliorated by an inhibition of TGF- β -activated kinase-1.** *International journal of molecular sciences*, 2024. Disponível em: doi:10.3390/ijms25115715. Acesso em: 10 fev. 2025.

- KASPRZAK, A. **Role of the Ghrelin System in Colorectal Cancer.** *Int J Mol Sci.* 2022. Disponível em: doi:10.3390/ijms23105380. Acesso em: 01 abr.2025.
- KAWAGUCHI, M.; KANEMARU, A.; FUKUSHIMA, T. et al. **Ghrelin administration suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in mice.** *Cancer Sci.* 2015. Disponível em: doi:10.1111/cas.12725. Acesso em: 04 abr. 2025.
- KEUM, N.; GIOVANNUCCI, E. **Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies.** *Nat. Rev. Gast Hep.* 2019. Disponível em: doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8. Acesso em: 10 fev. 2025.
- KHEIRELSEID, E. A.; MILLER, N.; CHANG, K. H. et al. **Mismatch repair protein expression in colorectal cancer.** *J Gastrointest Oncol.* 2013. Disponível em: doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2013.021. Acesso em: 10 abr. 2025.
- KISHIMOTO, Y.; ZHU, W.; SEN, J.M.; MATTSON M.P. **Chronic mild gut inflammation accelerates brain neuropathology and motor dysfunction in α -synuclein mutant mice.** *Neuromolecular Med.* 2019. Disponível em: doi:10.1007/s12017-019-08539-5 . Acesso em: 24 mar. 2025.
- KUIPERS, E. J.; GRADY, W. M.; LIEBERMAN, D. et al. **Colorectal cancer.** *Nat Ver Dis Primers*, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>. Acesso em: 01 abr. 2025.
- LANGFORD, D. J. et al. **Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse.** *Nature Methods*, v. 7, n. 6, p. 447-449, 2010. Disponível em: doi:10.1038/nmeth.1455. Acesso em: 12 abr. 2025
- LATHAM, A.; SRINIVASAN, P.; KEMEL, Y. et al. **Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer.** *J. Clin. Oncology*, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00283>. Acesso em: 03 abr. 2025.
- LI, C. et al. **Mouse Models for Application in Colorectal Cancer: Understanding the Pathogenesis and Relevance to the Human Condition.** *Biomedicines*, v. 10, n. 7, p. 1710, 2022. Disponível em: doi:10.3390/biomedicines10071710. Acesso em: 15 abr. 2025
- Li, J., Ji, Y., Chen, N. et al. **Carcinogênese associada à colite: interação entre tumores, células imunes e microbiota intestinal.** *Cell Biosci*, v. 13 , p.194. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01139-8>. Acesso em: 06 agos. 2025.
- LIU, J.; LUO, H.;HUANG, L.; WANG, J. **Prevalence of sarcopenia among patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis.** *Oncol Lett.* 2023. Disponível em: doi:10.3892/ol.2023.13869 . Acesso 20 jul. 2025
- LIU, F.; MACKEY, A.L.; SRIKUEA, R.; ESSER, K.A. YANG, L. **Automated image segmentation of haematoxylin and eosin stained skeletal muscle cross-sections.** *J Microsc.* 2013. Disponível em: doi:10.1111/jmi.12090 . Acesso em : 22 jul. 2025
- LIEFFERS, J. R.; BATHE, O. F.; FASSBENDER, K.; WINGET, M.; BARACOS, V. E.

Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. Br. J. Cancer, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.350>. Acesso em: 20 mar. 2025.

LUO, L. et al. **Prevalence and Clinical Outcomes of Sarcopenia in Patients with Esophageal, Gastric or Colorectal Cancers Receiving Preoperative Neoadjuvant Therapy: A Meta-Analysis.** Asia Pac J Oncol Nurs, v. 11, n. 4, p. 100436, 2024. Disponível em: [doi:10.1016/j.apjon.2024.100436](https://doi.org/10.1016/j.apjon.2024.100436). Acesso em: 28 mar. 2025.

MA, J.; ZHANG, J.; WANG, Y. et al. **Modified Gegen Qinlian decoction ameliorates DSS-induced chronic colitis in mice by restoring the intestinal mucus barrier and inhibiting the activation of $\gamma\delta$ T17 cells.** Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154660>. Acesso em: 19 abr. 2025.

MALLA, J. et al. **What Role Do Inflammatory Cytokines Play in Cancer Cachexia?** Cureus, v. 14, n. 7, e26798, 2022. Disponível em: [doi:10.7759/cureus.26798](https://doi.org/10.7759/cureus.26798). Acesso em: 30 mar. 2025

MATSUMOTO, Y. et al. **A short-term model of colitis-associated colorectal cancer that suggests initial tumor development and the characteristics of cancer stem cells.** Int. J. Mol. 2023. Disponível em: doi.org/10.3390/ijms241411697. Acesso em: 18 mar. 2025.

MAYANAGI, S. et al. **Negative Impact of Skeletal Muscle Wasting After Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery on Survival for Patients with Thoracic Esophageal Cancer.** Ann Surg Oncol, v. 24, n. 12, p. 3741-3747, 2017. Disponível em: [doi:10.1245/s10434-017-6020-2](https://doi.org/10.1245/s10434-017-6020-2). Acesso em: 20 mar. 2025

MØLLER, Pål et al. **Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database.** Gut, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314057>. Acesso em: 10 abr. 2025.

MONAHAN, K. J. et al. **Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG).** Gut. 2020. Disponível em: doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319915. Acesso em: 29 mar. 2025.

NAKANISHI, R. et al. **Sarcopenia is an independent predictor of complications after colorectal cancer surgery.** Surg. Today, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1564-0>. Acesso em: 20 mar. 2025

NETO, Í. et al. **Experimental Murine Models for Colorectal Cancer Research.** Cancers (Basel), v.15, n.9, p. 2570, 2023. Disponível em: [doi:10.3390/cancers15092570](https://doi.org/10.3390/cancers15092570). Acesso em: 12 abr. 2025

NUCCI, D. et al. **Association between Dietary Fibre Intake and Colorectal Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Int. J. Environ, 2021. Disponível em: doi.org/10.3390/ijerph18084168. Acesso em: 29 mar. 2025.

OH, H. et al. **Different dietary fibre sources and risks of colorectal cancer and adenoma: a dose–response meta-analysis of prospective studies.** British Journal of Nutrition, 2019. Disponível em: doi.org/10.1017/S0007114519001454. Acesso em:

08 mar. 2025.

QUEIROZ, M.S.C.; WIEGRT, E.V.M., CALIXTO-LIMA, L.; OLIVEIRA, L.C. **Associação entre sarcopenia, estado nutricional e qualidade de vida em pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos.** Revista Brasileira de Cancerologia, 2018. Disponível em: [//doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n1](https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n1). Acesso em 01 ago. 2025

PADILHA, CAMILA S. et al. **Moderate vs high-load resistance training on muscular adaptations in rats.** Life Sciences, v. 238, 2019, p. 116964. ISSN 0024-3205. Disponível em: doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116964. Acesso em: 02 mar. 2025.

PAPADOPOULOU, E.; RIGAS, G.; FOUNTZILAS, E. et al. **Microsatellite Instability Is Insufficiently Used as a Biomarker for Lynch Syndrome Testing in Clinical Practice.** JCO Precision Oncology, 2024. Disponível em: doi.org/10.1200/PO.23.00332. Acesso em: 01 abr. 2025.

PARANG, B.; BARRETT, C. W.; WILLIAMS, C. S. **AOM/DSS model of colitis-associated cancer.** Methods Mol Biol, v. 1422, p. 297–307, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3603-8_26. Acesso em: 21 mar. 2025.

PARK, J. H. et al. **Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks.** Korean J Fam Med, v. 41, n. 6, p. 365-373, 2020. Disponível em: Acesso em: 03 abr. 2025.

PULEO, F.; MEIRELLES, K., et al. **Skeletal muscle catabolism in trinitrobenzene sulfonic acid-induced murine colitis.** *Metabolism*. 2010. Disponível em: [doi:10.1016/j.metabol.2010.03.021](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.03.021) . Acesso em: 21 mar. 2025.

RATHOD, Y.D.; DI FULVIO, M. **The feeding microstructure of male and female mice.** PLoS ONE 2021. Disponível em: doi.org/10.1371/journal.pone.0246569. Acesso em 28 jul. 2025.

RAWLA, P.; SUNKARA, T.; BARSOUK, A. **Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors.** Gastroenterology Review/ Przegląd Gastroenterologiczny. 2019. Disponível em: doi.org/10.5114/pg.2018.81072. Acesso em: 21 mar. 2025.

REACCT COLLABORATIVE. **Characteristics of early-onset vs late-onset colorectal cancer: a review.** Jama Surg. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.2380>. Acesso em: 10 fev. 2025.

ROCHA, A.I.F.; FERREIRA, R.; OLIVEIRA, P.A. et al. **N-Metil- N-nitrosourea como agente carcinogênico mamário.** Tumor Biol. 2015. Disponível em: doi.org/10.1007/s13277-015-3973-2. Acesso em: 01 jul. 2025.

SASAKO, T.; UMEHARA, T.; SOEDA, K., et al. **Deletion of skeletal muscle Akt1/2 causes osteosarcopenia and reduces lifespan in mice.** *Nat Commun*. 2022. Disponível em: [doi:10.1038/s41467-022-33008-2](https://doi.org/10.1038/s41467-022-33008-2). Acesso em: Acesso em: 10 fev. 2025.

SAUL, D.; KOSINSKY, R. L. **Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis as a Model for Sarcopenia in Mice.** *Inflamm Bowel Dis*, v. 26, n. 1, p. 56-65, 2020. Disponível em: doi:10.1093/ibd/izz127. Acesso em: 03 abr. 2025

SCHEPELMANN, M. et al. **AOM/DSS induced colitis-associated colorectal cancer in 14-month-old female Balb/C and C57/Bl6 mice – a pilot study.** *Int. J. Mol.Sci.* 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23095278>. Acesso em: 21 mar. 2025

SCHNEIDER, M. et al. **Sarcopenia and Major Complications in Patients Undergoing Oncologic Colon Surgery.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021. Disponível em: doi:10.1002/jcsm.12771. Acesso em: 30 mar. 2025.

SERRANO., F.V.; SELDAS P.M. et al. **High-Fiber Diet and Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis.** *Nutrients.* 2023. Disponível em: doi:10.3390/nu15143114. Acesso em: 26 jul. 2025.

SHEN, X. et al. **Metabolic syndrome and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Int J Colorectal Dis.* 2021. Disponível em: doi:10.1007/s00384-021-03974-y. Acesso em: 04 abr. 2025

SILVA, J.A.; RODRIGUES, V.D.; MARTUCCI, R.B.; BARRETO, A.B.; SOUZA, N.C. **Desnutrição e baixa massa muscular em pacientes com câncer gastrointestinal submetidos à cirurgia: existe associação com a localização do tumor?.** *Rev. Bras.Cancerol.[Internet].*2024. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/4630> . Acesso em: 25 jul. 2025

SIMONSEN, C. et al. **Sarcopenia and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal Surgical Oncology: A Meta-Analysis.** *Ann Surg*, v. 268, n. 1, p. 58-69, 2018. Disponível em: doi:10.1097/SLA.0000000000002679. Acesso em: 26 mar. 2025

SIRIO, O. F.; BARRIO, R. A. **Modelling the dynamics of stem cells in colonic crypts.** *Eur. Phys. J. Spec.* Disponível em: doi.org/10.1140/epjst/e2016-60177-8. Acesso em: 15 mar. 2025.

SOHN, O. S.; FIALA, E. S.; REQUEIJO, S. P. **Differential effects of CYP2E1 status on the metabolic activation of the colon carcinogens azoxymethane and methylazoxymethanol.** *Cancer Res.* 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11731424/> . Acesso em: 10 abr. 2025

STEVCEVA, L.; PAVLI, P.; HUSBAND, A. et al. **Dextran sulphate sodium-induced colitis is ameliorated in interleukin 4 deficient mice.** *Genes Immun* 2. 2001. Disponível em: doi.org/10.1038/sj.gene.6363782. Acesso em: 10 abr. 2025

SUN, G. et al. **Can sarcopenia be a predictor of prognosis for patients with non-metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Colorectal Disease.* *Int J Colorectal Dis.* v. 33, n. 10, p. 1419–1427, 2018. Disponível em: doi:10.1007/s00384-018-3128-1. Acesso em: 28 mar. 2025

- SUZUI, M.; MORIOKA, T.; YOSHIMI, N. **Colon preneoplastic lesions in animal models.** *Toxicologic Pathology*, J Toxicol Pathol. v. 26, p. 335–341, 2013. Disponível em: doi:10.1293/tox.2013-0028. Acesso em: 12 abr. 2025
- TARASIUK, A.; MOSIŃSKA, P.; FICHNA, J. **The mechanisms linking obesity to colon cancer: An overview.** *Obes Res Clin Pract.* 2018. Disponível em: doi:10.1016/j.orcp.2018.01.005. Acesso em: 02 mar. 2025.
- TERRY, R.L.; WELL, D.J. **Histopathological Evaluation of Skeletal Muscle with Specific Reference to Mouse Models of Muscular Dystrophy.** *Curr Protoc Mouse Biol.* 2016. Disponível em: doi:10.1002/cpmo.19. Acesso em: 04 jul. 2025
- TRAN, I. et al. **Association between metabolic syndrome and colorectal cancer incidence and mortality: a prospective cohort study.** *BMC Gastroenterol.* 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12876-022-02505-5. Acesso em: 04 abr. 2025.
- TREJO-AVILA, M. et al. **Sarcopenia predicts worse postoperative outcomes and decreased survival rates in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Colorectal Disease*, v. 36, n. 6, p. 1077–1096, 2021. Disponível em: doi:10.1007/s00384-021-03839-4. Acesso em: 24 mar. 2025
- VALLE, L.; VILAR, E.; TAVTIGIAN, S. V.; STOFFEL, E. M. **Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine.** *The Journal of Pathology*, v.247, iss.5. 2018. Disponível em: doi.org/10.1002/path.5229. Acesso em: 01 abr. 2025.
- VANDERVEEN, B. N.; FIX, D. K.; CARSON, J. A. **Disrupted Skeletal Muscle Mitochondrial Dynamics, Mitophagy, and Biogenesis during Cancer Cachexia: A Role for Inflammation.** *Oxid Med Cell Longev*, v. 2017, p. 3292087, 2017. Disponível em: doi:10.1155/2017/3292087. Acesso em: 28 mar. 2025
- VENKATACHALAN, K.; VINAYAGAM, R.; AROKIA V.M;et al. **Biochemical and molecular aspects of 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colon carcinogenesis: a review.** *Toxicol Res (Camb).* 2020. Disponível em: doi:10.1093/toxres/taaa004 . Acesso em 25 jul. 2025
- VERGARA-FERNANDEZ, O. et al. **Sarcopenia in patients with colorectal cancer: a comprehensive review.** *World J Clin Cases.* 2020. Disponível em: doi.org/10.12998/wjcc.v8.i7.1188. Acesso em: 15 mar. 2025.
- WANG, M. C. S.; HUANG, J.; CHAN, P. S. F. et al. **Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018.** *JAMA Netw Open.* 2021. Disponível em: doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18457. Acesso em:12 mar. 2025.
- WONG, S. H.; YU, J. **Gut Microbiota in Colorectal Cancer: Mechanisms of Action and Clinical Applications.** *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, v. 16, n. 11, p. 690-704, 2019. Disponível em: doi:10.1038/s41575-019-0209-8. Acesso em 10 de mar.2025
- WU, J. et al. **Multimodal prehabilitation for elderly patients with sarcopenia in colorectal surgery.** *Annals of Coloproctology.* 2024. Disponível em:

doi.org/10.3393/ac.2022.01207.0172. Acesso em: 18 mar. 2025.

WU, H.; CHEN, Q.Y.; WANG, W.Z. et al. **Compound sophorae decoction enhances intestinal barrier function od dextran sodium sulfate induced colitis via regulating notch signaling pathway in mice.** *Biomedice & Pharmacotherapy*. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110937> . Acesso em : 06 agosto. 2025.

WU, Z.; HUANG, Y.; ZHANG, R. et al. **Sex differences in colorectal cancer: with a focus on sex hormone-gut microbiome axis.** *Cell Commun Signal*. 2024. Disponível em: doi:10.1186/s12964

XIE, W. Q. et al. **Mouse Models of Sarcopenia: Classification and Evaluation. J Cachexia Sarcopenia Muscle**, *Cachexia Sarcopenia Muscle*. v. 12, n. 3, p. 538-554, 2021. Disponível em: doi:10.1002/jcsm.12709. Acesso em: 03 abr. 2025 -024-01549-2. Acesso em 26 jul. 2025.

YANG, W.; HUANG, J.; WU, H. et al. **Molecular mechanisms of cancer cachexia-induced muscle atrophy (Review).** *Mol Med Rep*. 2020. Disponível em: doi:10.3892/mmr.2020.11608. Acesso em: 26 jul. 2025.

YE, Y.L. KUAI, Z. et al. **GLP-2 ameliorates D-galactose induced muscle aging by IGF-1/Pi3k/Akt/FoxO3a signaling pathway in C2C12 cells and mice.** *Science direct*, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105462>. Acesso em: 08 agost.2025.

YUAN, W.; ZHANG, J.; CHEN, H. et al. **Natural compounds modulate the mechanism of action of tumour-associated macrophages against colorectal cancer: a review.** *Cancer Res Clin Oncol* .2024. Disponível em: doi.org/10.1007/s00432-024-06022-8. Acesso em: 25 mar. 2025.

ZHAO, Z. et al. **Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis.** *Oncotarget*. 2017. Disponível em: doi.org/10.18632/oncotarget.20667. Acesso em: 29 mar. 2025.

ZHANG, L. ZHANG, Y, et al. **Heme oxygenase-1 ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute murine colitis by regulating Th17/Treg cell balance.** *J Biol Chem*. 2014. Disponível em: 10.1074/jbc.M114.590554. Acesso em: 26 jul. 2025.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Instrumento de pesquisa utilizado na coleta de dados



Universidade
Estadual de Londrina

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

OF. CIRC. CEUA Nº 076/2023

Londrina, 23 de junho de 2023.

Prezado(a) professor(a),

Certificamos que o projeto intitulado: “**Exercício resistido como tratamento da caquexia do câncer: um estudo dos mecanismos envolvidos usando abordagem translacional**” protocolo CEUA nº **032.2023** sob a responsabilidade de **Rafael Deminice** que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UEL) em **23/06/2023**.

Este projeto tem por objetivos principais: 1) estudar os mecanismos subjacentes aos efeitos anti-atrófico do exercício resistido na caquexia do câncer usando terapia celular em modelos animais. **Grau de invasividade: GI3.**

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa científica
Vigência da autorização	01/08/2023 a 30/12/2025
Espécie/ linhagem/ raça	Camundongo heterogêneo/C57BL/6
Nº de animais	120
Peso/ Idade	20g / 6 a 8 semanas
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central da UEL
Amostras a serem coletadas	Músculo sóleo, músculo EDL, músculo gastrocnêmio, cólon e baço

Cumpra orientar que caso pretendam-se quaisquer alterações no protocolo experimental aprovado, deve-se submeter o novo protocolo à apreciação da CEUA/UEL anteriormente à execução das modificações.

Em cumprimento às exigências do CONCEA, em até 30 dias da finalização do projeto de pesquisa ou extensão envolvendo o uso de animais (verificar período de vigência expresso neste ofício), é necessário encaminhar relatório da descrição de uso de animais para ceua@uel.br, conforme modelo disponível no site da CEUA: <http://www.uel.br/comites/ceua/pages/relatorio-de-projetos.php>.

Coloco-me à disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários. Sem mais para o momento, subscrevo-me, cordialmente,


 Prof.ª Dr.ª Patricia Chimin Perandini
 Coordenadora da CEUA/UEL

Imo.(a) Sr.(a)
Prof. (a) Dr. (a) Rafael Deminice
Responsável pelo projeto
 C/C para a Chefia do Departamento de Educação Física/CEFE
 C/C para a Direção do Centro de Educação Física e Esporte/CEFE
 C/C para o Biotério Central/ CCB

ANEXOS

ANEXO A

Escala de monitoramento corporal

Table 4: The checkpoints featured on a health monitoring sheet for use with mice and rats with tumours located in the abdomen and thoracic cavity, when undergoing therapeutic experiments

Clinical sign	Degree of appearance	Score	Date/time ^a
Body weight^b	Normal	0	
	< 10%	1	
	10–15%	2	
	15–20%	3	
	> 20%	4	
Breathing	Normal	0	
	Slightly elevated	2	
	Distinctly elevated	3	
Mobility and reaction to stimuli	Normal	0	
	Decreased	1	
	No mobility, barely mobility after stimulus	4	
Coat	Normal	0	
	Ruffled coat	1	
	Ruffled and not clean	2	
Posture and social behaviour	Normal	0	
	Hunched back	1	
	Hunched and stilted gait	2	
	Hunched and separated from group	3	
	Apathetic	4	
Faeces	Normal	0	
	Soft	1	
	Diarrhoea	2	
Orifices	Normal	0	
	Crusted	2	
Sum^c			

The contents of this Table were directly translated from German into English.

^aThe monitoring frequency was once a day, and this column would be completed accordingly, following each assessment. ^bThe body weight was assessed once a week. ^cInstruction was given on how to proceed: from score 1 = inform principal investigator, to ≥ 4 perform humane euthanasia.

ANEXO B
Escala de caretas dos camundongos

Not present
0



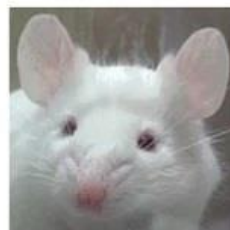
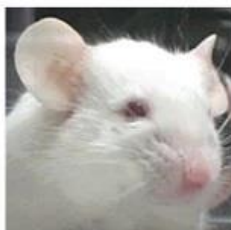
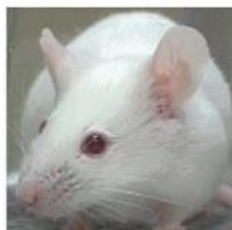
Moderate
1



Severe
2



Orbital tightening



Nose bulge



Cheek bulge



Ear position



Whisker change

ANEXO C
Índice de desenvolvimento da doença

The DAI scores

Weight loss (%) ^a	Stool consistency ^b	Occult blood ^c	Score
0	Normal	Negative	0
1~5			1
5~10	Loose	Occult blood-positive	2
10~20			3
>20	Diarrhea	Gross bleeding	4

^a Five grades of weight loss (0, no loss or weight gain; 1, 1–5% loss; 2, 5–10% loss; 3, 10–20% loss; 4, >20% loss).

^b Three grades of stool consistency (0, normal; 2, loose; and 4, diarrhea).

^c Three grades of occult blood (0, negative; 2, occult blood-positive; and 4, gross bleeding).