

UM OLHAR SOBRE OS EFEITOS DO TRATAMENTO COM METFORMINA SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE DISFUNÇÕES METABÓLICAS EM CAMUNDONGOS BALB/c SUPERALIMENTADOS NA LACTAÇÃO

Ana Claudia Zara Couto (PIBIC/CNPq/FA/UEM),
Paulo Cezar de Freitas Mathias (Orientador), pmathias@uem.br

Universidade Estadual de Maringá
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR

Área: Ciências Biológicas **Subárea:** Fisiologia geral

Palavras-chave: metformina, redução de ninhada, BALB/c.

Resumo:

Devido à grande epidemia de obesidade que vem se instalando deliberadamente pelos últimos anos na nossa sociedade, faz-se necessário um estudo mais aprofundado das consequências desse estado subclínico inflamatório e as implicações medicamentosas do tratamento aplicado com Metformina por via oral. Para melhor translado das inferências que ocorrem nos parâmetros antropométricos e com o intuito de se enveredar por outros modelos animais, utilizamos camundongos BALB/c juntamente com o modelo de redução de ninhada, que proporciona a superalimentação infantil. O medicamento foi administrado na água de beber no final da fase adulta até a senilidade animal, quando foi realizado as análises laboratoriais. Concluimos, portanto que, o tratamento teve efeito positivo nos padrões antropométricos e na tolerância a glicose.

Introdução

Hoje em dia, com o advento da vertical industrialização, inclusive dos nossos hábitos alimentares, influi substancialmente no modo como comemos e abusamos de *fast foods*, gorduras supersaturadas, açúcares e entre outros. Segundo a *World Health Organization* e a Sociedade Brasileira de Cardiologia, há cinco pilares que sustentam uma vida equilibrada e saudável. Relacionamentos saudáveis, exercício físico, saúde mental, evitar tóxicos e dieta, evitando açúcares e gorduras saturadas. Como já avaliado, o mundo está mudando em relação a seus hábitos de vida, constituição familiar e a dinâmica da vida moderna, o que vem corroborando cada vez mais com a implantação de uma nova ordem mundial de obesidade e sedentarismo, averiguado com mais de dois bilhões de pessoas obesas e sobrepesadas no mundo, sendo que no Brasil 55,4% das pessoas estão sobrepesadas e 19,8% estão obesos. A grande questão, pois enfim, é se esses novos comportamentos terão consequências no futuro. Visando minimizar as consequências negativas advindas, a Metformina é uma droga estruturalmente

embasada e seu uso é bem disseminado na sociedade como um todo desde a década de 1970. Esse fármaco pertence à família das biguanidas e tem por objetivo reduzir a resistência periférica à insulina, aumentando a sensibilidade tecidual à insulina e favorecendo a entrada de glicose nos tecidos adiposo e muscular. A partir de todas as informações supraexpostas é nesse intuito que esse trabalho discorrerá.

Materiais e Métodos

A execução da presente proposta foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Estadual de Maringá, CEUA nº 8137280920. Camundongos BALB/c adultos, fêmeas (N= 20) e machos (N=10), foram adquiridos junto ao Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM), e acondicionados no Biotério Setorial de Biologia Celular de Secreção. Os animais foram mantidos em um ambiente climatizado com temperatura de $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, ciclo foto-período de 12 horas (7:00-19:00 horas, período claro), com livre acesso à água e ração (Nuvital®, Curitiba, Brasil). Após uma semana de aclimação e vermifugação, os animais foram alocados em caixas para cruzamento, na proporção de duas fêmeas para cada macho no modelo de harém. Constatada a prenhez por ter um acréscimo de três gramas nas fêmeas, essas passaram a permanecer em caixas individuais com livre acesso a ração comercial e água até o nascimento dos filhotes, sendo este considerado dia 0. Nesse mesmo dia também padronizamos seis animais por ninhada. No dia pós-natal três, separávamos as caixas que seriam destinadas a serem *small litter* (SL) e *normal litter* (NL), reduzindo a ninhada dos SL para dois animais dando preferência para os machos. No final da infância e início da adolescência ocorrendo no dia 21, os animais são desmamados. Dessa forma, obtemos quatro grupos (NL-salina, SL- salina, NL-metformina, SL-metformina), sendo cada um constituído por seis a nove ninhadas cada. No dia 119, começou o tratamento, colocando 100mg/Kg de metformina por animal na água de beber até o dia 182. Peso corporal e consumo alimentar foram avaliados durante todo o protocolo experimental. No dia pós-natal 182 foi realizado experimentos como Teste Oral de Tolerância a Glicose (OGTT), eutanásia e coleta de tecidos para análise. Os resultados foram apresentados como média $\pm$ EPM. Os dados foram analisados através do teste *Anova Two-way* com Pós-teste de *Tuckey* ou teste *t de Student*. Usando como nível de significância valores de $p < 0,05$. Os testes foram realizados com o uso do *Software GraphPad Prisma* versão 7.00 para *Windows* (*GraphPad Software Inc., La Jolla California USA, www.graphpad.com*).

Resultados e Discussão

Ao se observar as figuras 1A e 1B, observa-se que houve a caracterização com sucesso do modelo SL visto que esse grupo apresentou diferença estatística no peso ao final dos 21 dias e se manteve com maior peso corporal até o final dos 182 dias. Ao comparar os quatro grupos, além da caracterização do modelo, podemos assegurar que o uso da metformina reduziu o peso dos animais, chegando ao grupo SL tratado mitigar os grupos

NL. Em relação ao consumo alimentar (figura 2), os grupos das ninhadas reduzidas apresentaram uma hiperfagia em relação aos de ninhada normal. Entretanto, o tratamento com a droga diminui a ingestão alimentar do grupo SL tratado. Sobre os tecidos coletados pela eutanásia, apenas a gordura retro peritoneal e a gordura periepídidima apresentaram diferenças estatísticas em relação ao tratamento; enquanto a gordura mesentérica e o fígado não obtiveram efeito. Ao se falar do teste de tolerância a glicose, inferimos que os grupos SL tem seu padrão de curva para tolerância a glicose pior do que os grupos NL, sendo que o tratamento com metformina melhorou esses parâmetros.

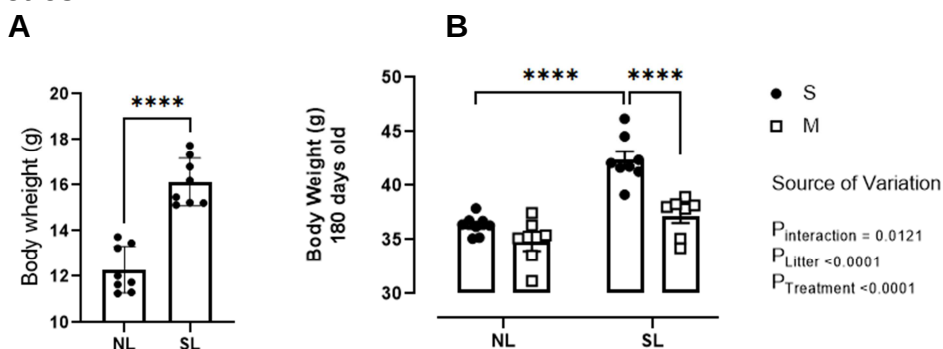


Figura 1- Peso final aos 21 dias (A) e aos 180 dias de vida (B)

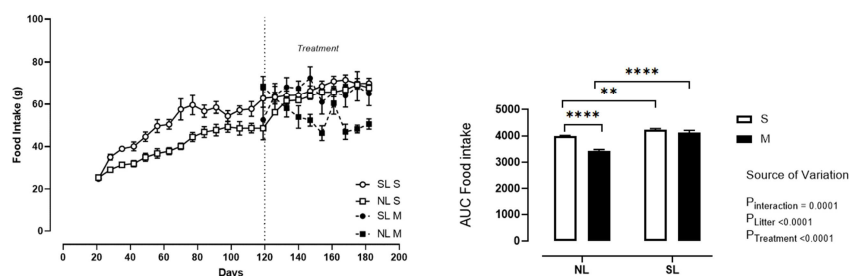


Figura 2 - Ingestão alimentar dos 4 grupos dos 21 aos 180 dias

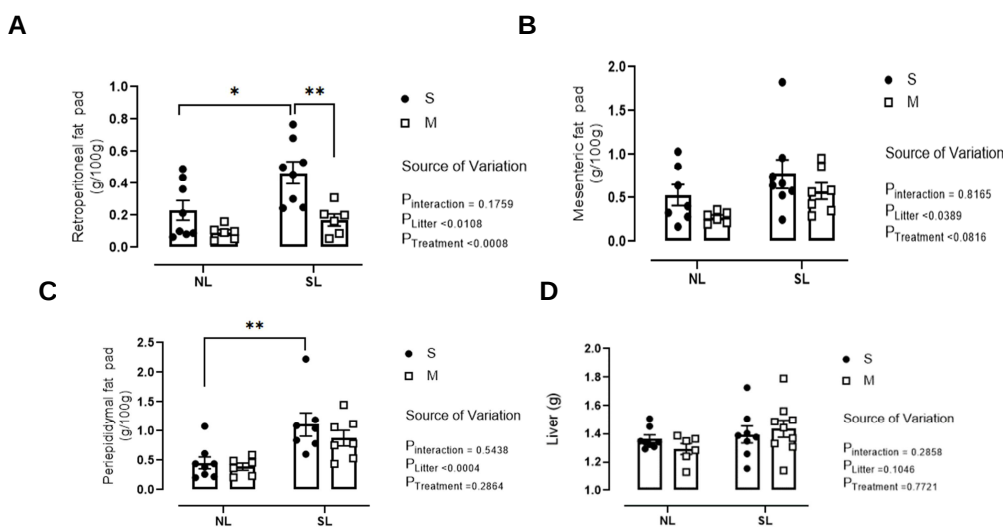


Figura 3- Gordura retroperitoneal (A), gordura mesentérica (B), gordura periepídidima (C) dos 4 grupos e fígado (D).

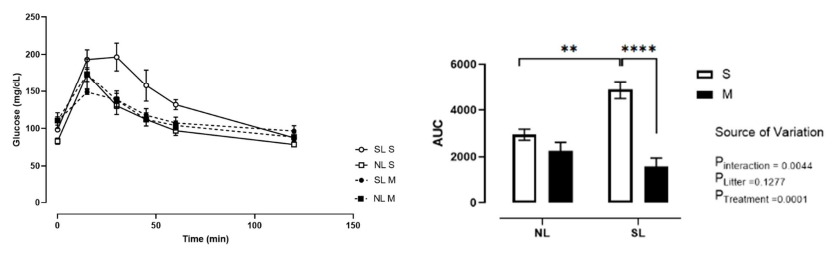


Figura 4 – Teste oral de tolerância a glicose

Conclusões

O tratamento com metformina melhorou os padrões antropométricos e a tolerância a glicose em camundongos superalimentados durante a lactação

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Maringá (UEM), à Fundação Araucária, ao CAPES, a CNPQ e ao patrocínio da empresa JBS por meio do projeto “Faz bem fazer o bem”.

Referências

1. Barroso et. Al. 2020 - Brazilian Guidelines of Hypertension. <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>
2. Mapa da obesidade. Sociedade Brasileira para estudos sobre a obesidade e síndrome metabólica. <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>
3. Monteiro, L. Z. et al. Atividade física e percepção do ambiente em adultos de uma cidade do Sul do Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2022, v. 27, n. 06 [Acessado 11 Agosto 2022], pp. 2197-2210. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232022276.17372021>>. Epub 27 Maio 2022. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022276.17372021>.
4. Previante, C, Malta, A, Miranda, RA, et al. Early metformin treatment improves pancreatic function and prevents metabolic dysfunction in early overfeeding male rats at adulthood. *Experimental Physiology*. 2020; 105: 2051– 2060. <https://doi.org/10.1113/EP088846>
5. Rebouças, B. V. L. et al. Aquisição de alimentos para consumo fora do domicílio no Brasil entre 2002 e 2018. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 2022, v. 27, n. 08 [Acessado 11 Agosto 2022], pp. 3319-3329. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232022278.04632022>>. Epub 22 Jul 2022. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022278.04632022>.
6. United Nations Publications - Database 2021. Biblioteca Dag Hammarskjöld. <https://www.un.org/en/library/page/databases>

31º Encontro Anual de Iniciação Científica
11º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



10 e 11 de novembro de
2022