

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA EXPOSIÇÃO À METFORMINA EM ESPÉCIMES DE *Astyanax lacustris*

Giovanna Caratapatti de Moraes (PIBIC outros - UEM), Ana Luiza de Brito Portela Castro (Orientador). E-mail: alpcastro@nupelia.uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Ciências Biológicas/Genética/Mutagenese

Palavras-chave: Citogenotoxicidade; Fármacos; Peixes.

RESUMO

A metformina, um hipoglicemiante amplamente utilizado em humanos, tem sido detectada em corpos d'água devido à sua excreção inalterada pela urina, e tem se destacado nos estudos de citogenotoxicidade por seus potenciais efeitos nocivos à biodiversidade, incluindo impactos negativos em espécies de peixes. Este estudo investigou os efeitos da exposição aguda à metformina na morfologia dos eritrócitos e brânquias de *Astyanax lacustris*, bem como nos cromossomos metafásicos, embora sem resultados relevantes para esse enfoque. Um total de 20 peixes foram distribuídos em 4 grupos de 5 peixes, sendo o controle de água pura e os grupos de tratamentos expostos a concentrações de 50, 100 e 10.000 µg/L por 3 dias. As análises revelaram alterações morfológicas significativas nos eritrócitos, como formas irregulares e danos celulares, além de deterioração na estrutura branquial. Os resultados destacam os riscos ambientais da presença de metformina em águas contaminadas e a necessidade de medidas de controle para proteger os ecossistemas aquáticos.

INTRODUÇÃO

Diversos medicamentos têm sido encontrados em águas superficiais e estações de tratamento de esgoto em vários países, incluindo o Brasil. A metformina, um medicamento antidiabético usado para tratar diabetes tipo 2 e outras condições, é um exemplo. Como não é completamente metabolizada pelo corpo e é excretada na urina, a metformina acaba contaminando ecossistemas aquáticos, o que pode prejudicar a biodiversidade local (AMBROSIO-ALBUQUERQUE *et al.*, 2021). Este projeto investigou os efeitos da metformina em ecossistemas aquáticos, utilizando o peixe *Astyanax lacustris* como bioindicador. Essa espécie, comum em rios e córregos brasileiros, serve como um indicador ambiental importante. Foram

usados vários biomarcadores como genotoxicidade, citotoxicidade e análises histológicas de brânquias. O estudo analisou cromossomos metafásicos, alterações morfológicas em eritrócitos, incluindo alterações nucleares (ENA) e citoplasmáticas (ECA), e realizou análises histológicas das brânquias para avaliar os impactos ambientais da metformina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 20 peixes, adquiridos de um criadouro e distribuídos em 4 grupos de 5 peixes: controle e três grupos de tratamento. Após aclimação, os peixes foram expostos à metformina por 3 dias em concentrações de 50 µg/L, 100 µg/L e 10.000 µg/L. O grupo controle foi mantido em água pura. Após o tratamento, os peixes foram eutanasiados para retirada das brânquias, coleta de sangue para análise morfológica de eritrócitos, e extração dos rins para análise citogenética. Os procedimentos foram aprovados pelo CEUA/UEM (números 4645130420; 4501110321; 6409140218).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise citogenética foi inconclusiva e desconsiderada, mas as observações morfológicas em eritrócitos revelaram tanto células normais (Fig. 1A) quanto diversas anomalias, indicando danos celulares causados pelos tratamentos analisados. Entre as alterações nucleares e citoplasmáticas identificadas estão micronúcleos (Fig. 1B), macronúcleos (Fig. 1C), constrições nucleares (Fig. 1D), budding (Fig. 1E), bebbled (Fig. 1F), notched (Fig. 1G), núcleo periférico (Fig. 1H), núcleos vacuolados (Fig. 1I), eritrócitos imaturos (Fig. 1J), em forma de lágrima (Fig. 2A) e crenados (Fig. 2B), constrição e vacúolos citoplasmáticos (Fig. 2C e 2D), eritoplastídeos (Fig. 2E) e esquizócitos (Fig. 2F).

Anomalias semelhantes foram documentadas em outras espécies de peixes expostas a poluentes químicos ou radiação. Esses agentes tóxicos podem penetrar nas membranas dos eritrócitos, perturbando a bicamada lipídica e resultando em células com formatos irregulares (ATEEQ *et al.*, 2002; BARBIÉRI *et al.*, 2024).

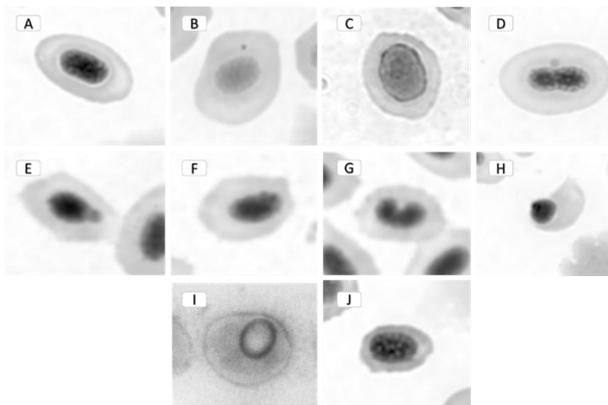


Figura 1 - Alterações morfológicas nucleares (ENA) em eritrócitos de *A. lacustris* (100x).

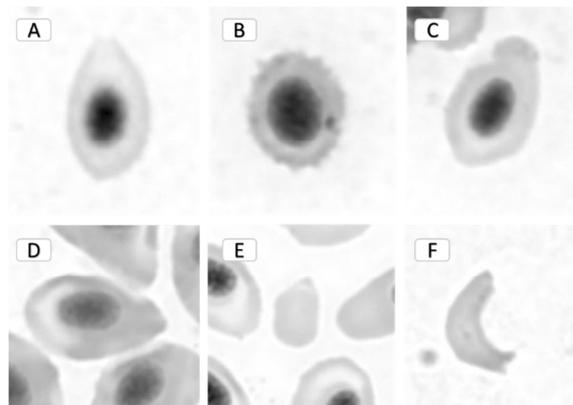


Figura 2 - Alterações morfológicas citoplasmáticas (ECA) em eritrócitos de *A. lacustris* (100x).

A análise histológica das brânquias revelou que o grupo controle apresentou lamelas preservadas (Fig. 3A), enquanto os grupos de tratamento exibiram diversas alterações, como fusão de lamelas primárias (Fig. 3B) e secundárias (Fig. 3D e 3E), hiperplasia (Fig. 3C – cabeça de seta), hipertrofia (Fig. 3C, 3D e 3E - asterisco) e talangiectasia (Fig. 3C e 3F – círculo).

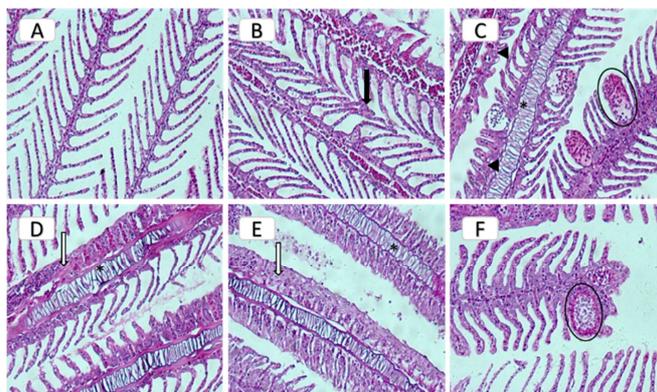


Figura 3 - Análises histológicas branquiais de *A. lacustris* (40x).

As brânquias, essenciais para a respiração, osmorregulação e excreção, são altamente sensíveis à qualidade da água, estando em contato direto com o ambiente aquático. Devido à exposição a poluentes, podem sofrer alterações estruturais, refletindo mudanças bioquímicas e fisiológicas que podem prejudicar o organismo (CAMARGO e MARTINEZ, 2007).

As alterações observadas no estudo foram evidenciadas em todas as concentrações testadas, indicando a toxicidade da metformina quando em contato com os peixes, mesmo em concentrações baixas.

CONCLUSÕES

A exposição aguda a doses de 50, 100 e 10.000 µg/L de metformina induziu alterações morfológicas branquiais e também nos eritrócitos de *A. lacustris*, desde mudanças na membrana plasmática até a morfologia do núcleo. Dada a importância das anormalidades observadas neste estudo, políticas para eliminar esses compostos no ambiente aquático são necessárias para proteger esses animais tanto a curto quanto a longo prazo.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

AMBROSIO-ALBUQUERQUE, E. P. *et al.* Metformin environmental exposure: A systematic review. **ScienceDirect**, [s. l.], v. 83, artigo 103588, 15 jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460803/>. Acesso em: 23 ago. 2024.

ATEEQ, B., ABUL FARAH, M., ALI, M.N., AHMAD, W., 2002. Induction of micronuclei and erythrocyte alterations in the catfish *Clarias batrachus* by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and butachlor, **Mutation Research**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12113764/>. Acesso em: 23 ago. 2024.

BARBIERI, P. A.; LUPEPSA, L.; PAUPITZ, B. R.; ANDRADE, C. O.; GIGLIOLLI, A. A. S.; PORTELA-CASTRO, A.L.B.; RIBEIRO, R. P.; FERNANDES, C. A.; BORIN-CARVALHO, L. A. Erythrocyte alterations in specimens of *Danio rerio* caused by exposure to metformin. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 106, p. 104373, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1382668924000139>. Acesso em: 23 ago. 2024.

CAMARGO, M.M.P. and MARTINEZ, C.B.R., 2007 Histopathology of gills, kidney and liver of a Neotropical fish caged in an urban stream. **Neotrop. Ichthyol.** 53, 327-336. Disponível em:

33º Encontro Anual de Iniciação Científica
13º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



10 e 11 de Outubro de 2024

<https://www.scielo.br/j/ni/a/ryQDgTqwJ6sydzYCGNRvwPG/?lang=en>. Acesso em: 23 ago. 2024.

