

ANÁLISE MORFOLÓGICA DO CORAÇÃO DE *Astyanax lacustris* EXPOSTOS A DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE METFORMINA

Suelen Tayna Okuyama Calizotti, (PIBIC/FA/UEM), Eliane Papa Ambrosio Albuquerque, Ana Luiza de Brito Portela Castro, Luciana Andréia Borin de Carvalho, Fernanda Errero Porto Saporoli (Orientadora). E-mail: fepsaporoli@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.

Ciências Biológicas/Morfologia

Palavras-chave: Miocárdio; Histologia; Ecossistema aquático.

RESUMO

Este estudo avaliou os efeitos da metformina sobre a morfologia do miocárdio ventricular de *Astyanax lacustris*. Para isso, os peixes foram expostos por 90 dias a diferentes concentrações do fármaco (10, 50, 100 e 10.000 µg/L), além de um grupo controle, e a arquitetura cardíaca foi analisada por meio de técnicas histológicas. Os resultados revelaram que o ventrículo dos animais apresentou um miocárdio misto, com uma camada compacta externa (C) e uma interna esponjosa (E). A camada C apresentou uma subcamada longitudinal (CL) delgada e uma circular (CC) espessa, morfologia consistente com a de outras espécies de peixes ativos e filogeneticamente próximas. A exposição a concentrações de 10 a 100 µg/L induziu um remodelamento tecidual, caracterizado pela redução da espessura da CL e aumento da CC. Em contraste, a concentração de 10.000 µg/L provocou danos histopatológicos. Conclui-se que a metformina possui um potencial cardiotoxico em *A. lacustris*, causando desde remodelamento tecidual até danos patológicos, o que alerta para o risco ecotoxicológico de fármacos em ecossistemas aquáticos.

INTRODUÇÃO

Estudos vêm demonstrando que a metformina, tem sido detectada em diferentes concentrações no ecossistema aquático, sendo que a principal via de contaminação ambiental, ocorre devido a metabolização incompleta e excreção do fármaco, no esgoto doméstico (KANE, 2020).

A metformina tem causado danos a diferentes espécies de peixes no ambiente aquático, estudos em *Astyanax lacustris* detectaram alterações histopatológicas significativas em brânquias, gônadas, fígado e células sanguíneas. Esses danos podem comprometer a reprodução e a sobrevivência dos animais (BARBIERI et al., 2022). Além disso, considerando que a morfologia cardíaca em peixes pode sofrer adaptações devido a fatores ambientais, contaminantes ambientais podem afetar também o sistema cardiovascular (SÁNCHEZ-QUINTANA et al., 1996). O impacto ecológico de todos esses danos é amplificado, visto que o *A.*

lacustris é uma espécie de grande importância e vasta distribuição nas bacias hidrográficas brasileiras.

Desse modo, o presente estudo teve por objetivo, realizar a análise histológica do coração de *A. lacustris*, submetidos a uma exposição crônica a diferentes concentrações de metformina, a fim de detectar possíveis danos histopatológicos deste fármaco sobre esses animais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Utilizou-se 25 animais juvenis da espécie *A. lacustris* (50 a 60 dias pós eclosão; CEUA nº 405163/2021), expostos a diferentes concentrações metformina entre 90 dias (machos/fêmeas) que foram divididos em 5 grupos experimentais: um controle e quatro expostos a diferentes concentrações de metformina: 10 µg/L, 50 µg/L, 100 µg/L e 10,000 µg/L. As amostras de coração foram lavadas em solução salina 0,9% e fixadas em solução aquosa de Bouin (BEHMER, et al. 1976). Para análise da morfologia do coração, foram obtidos cortes histológicos longitudinais semiseriados de 5µm corados com HE, as imagens dos cortes histológicos foram obtidas a partir de campos aleatórios, utilizando microscópio óptico (Nikon Eclipse®, Shimjuku, Japão) acoplado a uma câmera de alta resolução (Nikon®, Ds-Fi1c, Shimjuku, Japão), na objetiva de 40X, por meio do software NIS-Elements (versão 4.0, Praga, República Tcheca).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise morfológica do coração de *A. lacustris* revelou um ventrículo de formato piramidal, padrão observado em todos os grupos experimentais (Figura 1a). O miocárdio ventricular é composto por duas camadas distintas: uma externa, denominada compacta (C), formada por feixes de fibras musculares, e uma interna, esponjosa ou trabecular (E), cujas fibras se organizam em lâminas (Figura 1a). A camada compacta, por sua vez, subdivide-se em uma subcamada longitudinal externa (CL) mais delgada, e uma subcamada circular interna (CC), mais espessa (Figura 1a). Esta organização morfológica corrobora os achados da literatura para espécies de hábito ativo e filogeneticamente próximas, como é o caso de *Brycon amazonicus*, que também apresenta uma camada compacta com uma subcamada circular predominantemente mais espessa que a longitudinal (SANTOS et al., 2025).

Embora todos os animais apresentaram uma camada compacta, foram observadas alterações na espessura das subcamadas (CL, CC). Nos animais expostos a metformina (10, 50 e 100 µg/L), observou-se uma redução da espessura da CL e um aumento da CC quando comparados ao grupo controle (Figura 1: B, C, D, E). Além disso, a exposição à concentração mais alta (10.000 µg/L) resultou em alterações mais severas. Neste grupo, o tecido apresentou-se desorganizado e não foi possível distinguir a CL da CC. Adicionalmente, as fibras cardíacas exibiram morfologia alterada, caracterizada por hipertrofia e ausência das estriações transversais (figura 1F).

A presença de um miocárdio ventricular piramidal dividido em camadas compacta e trabecular, como o observado em *A. lacustris*, é associada na literatura a espécies de peixes ativos e com elevado metabolismo (SÁNCHEZ-QUINTANA et al., 1996). Embora o confinamento experimental pudesse atuar como um fator de confusão ao reduzir a atividade dos animais, a arquitetura cardíaca do grupo controle permaneceu inalterada. Isso indica que as modificações na camada compacta são atribuíveis à exposição ao fármaco. Portanto, nossos dados sugerem que a metformina promoveu o remodelamento das subcamadas CL e CC, além de ter causado danos histopatológicos na concentração mais alta. No entanto, é fundamental considerar estes achados como preliminares, sendo necessárias análises complementares para confirmar e aprofundar essas conclusões.

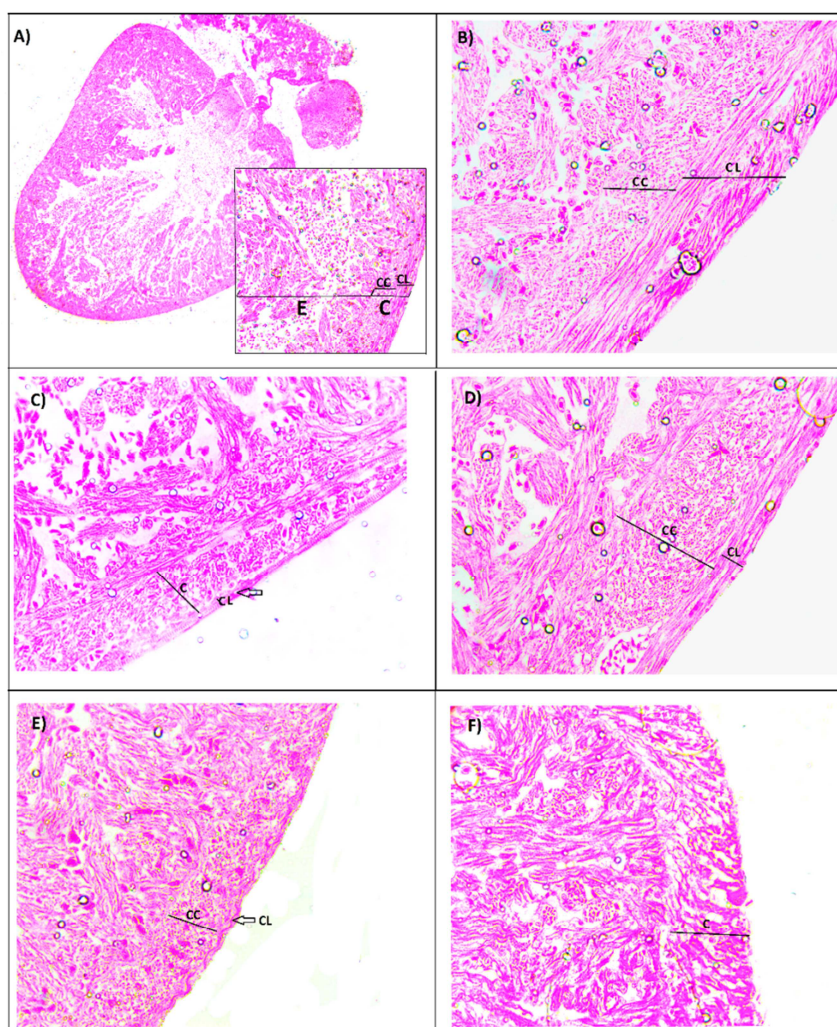


Figura 1: Imagens de cortes histológicos de *A. lacustris* corado em HE: **(A)** ventrículo com morfologia piramidal; **(B)** controle; **(C)** exposto a 10µg/L; **(D)** 50 µg/L; **(E)** 100 µg/L e **(F)** 10.000 µg/L – **legenda:** camada esponjosa (E); camada compacta (C); camada longitudinal da C (CL); camada circular da C (CL) – seta (sobre a CL).

CONCLUSÕES

Este estudo sugere que a metformina pode alterar a arquitetura do miocárdio de *A. lacustris*. O fármaco apresentou um duplo efeito: induziu um remodelamento tecidual em doses mais baixas, alterando as proporções das subcamadas compactas, e provocou danos histopatológicos em alta concentração. Estes achados preliminares são a primeira evidência da cardiotoxicidade deste composto para a espécie.

AGRADECIMENTOS

PIBIC/UEM e à Fundação Araucária

REFERÊNCIAS

BARBIERI, P.A., MARI-RIBEIRO, I.P., LUPEPSA, L.; GIGLIOLLI, A. A. S.; PAUPITZ, B.R., DE MELO, R.F., LEITE-MELLO, E.V. S., PORTELA-CASTRO, A. L. B, BORIN-CARVALHO, L.A. Metformin-induced alterations in gills of the freshwater fish *Astyanax lacustris* (Lütken, 1875) detected by histological and scanning electron microscopy. **Ecotoxicology**, v. 31, 1205–1216, 2022.
<https://doi.org/10.1007/s10646-022-02580-0>

BEHMER, O. A., TOLOSA, E. M. C., FREITAS NETO, A. G. Manual de técnicas para histologia normal e patológica. São Paulo: EDART – São Paulo Livraria Editora, **Editora da Universidade de São Paulo**, p. .241, 1976.

KANE, S. P. ClinCalc DrugStats **Database**, Version 20.1. 2020. Acesso em: <https://clincalc.com/DrugStats>. Acesso em: 05 de janeiro de 2021.

SANCHEZ-QUINTANA, D.; GARCIA-MARTINEZ; CLIMENT, V.; HURLE, J.M. Myocardial Fiber and Connective Tissue Architecture in the Fish Heart Ventricle. **The Journal of Experimental Zoology** 275:112-124 (1996).

SANTOS, D.D; GARDINALD, M.V.B.; RUIZ, T. F. R.; FLORÊNCIO-SILVA, R.; VIDAL, M. R.; FALLEIROS-JÚNIOR, L.R.; TABOGA, S.R., FRANCESCHINI-VICENTINI, I. B.; VICENTINI, C. A. Exploring the ventricular morphology of the heart of *Brycon amazonicus* (Agassiz, 1829) (Teleostei, *Characiformes*) **Morphologie** 109 2025. Acesso em 08/08/2025 <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2024.100944>