

ANÁLISE DA GLICOSE DE RATAS SUBMETIDA AO TRATAMENTO DE MELATONIA E METFORMINA APÓS INDUÇÃO A SOP

Maria Eduarda da Silva ¹
Marcos Aurélio Santos da Costa ²
Danyella Santana da Costa ³
Bruno Mendes Tenório ⁴
Fernanda das Chagas Ângelo Mendes Tenório ⁵

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) foi descrita inicialmente por Stein e Leventhal, em 1935, os quais observaram uma associação entre amenorreia, hirsutismo e obesidade com ovários de aspecto policístico. Estes eram aumentados de volume bilateralmente, com cápsulas espessadas e esbranquiçadas e com múltiplos cistos de localização preferencialmente subcapsular e estroma denso e hipertrófico. (STEIN I. F, 1935), Subsequentemente, a heterogeneidade dos achados histológicos e das características clínicas levou à adoção do termo “síndrome dos ovários policísticos”. Com a introdução de novas técnicas de investigação, o que antes era um diagnóstico baseado apenas em aspectos clínicos e anatômicos passou a incorporar critérios bioquímicos e ultrassonográficos (MARCONDES J. A. M. M, 2007).

Dentre os tratamentos disponíveis, a metformina, uma biguanida utilizada para tratar pacientes obesos com diabetes tipo 2, tornou-se o agente mais utilizado devido a seus efeitos diretos sobre a esteroidogênese. Vários estudos têm indicado que a manutenção do tratamento com metformina durante a gravidez reduz o risco de abortos no primeiro trimestre, e nascimentos prematuros fazendo com que muitas pacientes com ovários policísticos continuem o tratamento com a metformina durante a gestação ([JOHNSON N, 2011](#)).

Entretanto, seus mecanismos de ação e todos os seus possíveis efeitos quando administrada durante o período gestacional ainda não foram totalmente elucidados. Assim,

1 Graduando do Curso de **LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS** da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, mariaeduardaufpe@gmail.com;

2 Mestrando do Curso de **MORFOTECNOLGIA** da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, marcosxp17@gmail.com;

3 Graduando do Curso de **FARMACIA** da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, danyella.farma@gmail.com

4 Professor da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, brunoufrpe@hotmail.com;

5 Professor orientador: titulação, Faculdade Ciências - UFPE, fcas14@hotmail.com.

como a melatonina é um potente agente antioxidante e eliminador de radicais livres, e o estresse oxidativo é uma condição presente na SOP, testamos a hipótese de que a utilização da melatonina associada à metformina para o tratamento desta enfermidade durante a gestação poderia ser uma alternativa terapêutica eficaz. (DEWAILLY, P. R. J. et al. 2007).

Com o objetivo de amenizar possíveis danos decorrentes da utilização da metformina, alguns estudos vêm associando esta biguanida a outras substâncias, como a melatonina, para o tratamento de algumas patologias (LEMOS et al., 2014), Assim, avaliar o efeito da metformina e sua associação com melatonina em análise na glicose.

METODOLOGIA (OU MATERIAIS E MÉTODOS)

Animais

O experimento foi realizado no Laboratório de Histologia do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Foram utilizadas 40 ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem Wistar com 90 dias de idade, pesando aproximadamente $200g \pm 20g$, procedentes do Biotério do mesmo Departamento. Este experimento foi aprovado pelo CEUA, com a licença 19/2017. As ratas foram mantidas em gaiolas com alimentação e água “ad libitum”, na temperatura de $22 \pm 1^\circ C$ e iluminação artificial que estabelecem o fotoperíodo de 12 horas claro e 12 horas escuro, considerando o período de luz das 06:00 às 18:00 horas. Após um período de adaptação, foram colhidos esfregaços vaginais para a determinação do ciclo estral. As ratas que apresentaram três ciclos estrais regulares foram divididas, ao acaso, em cinco grupos, cada um, constituído por 8 animais; Grupo I- Animais sem indução da SOP (Controle); Grupo II- Animais induzidos à SOP (SOP); Grupo III- Animais induzidos a SOP e tratados com Metformina (SOP + Met); Grupo IV- Animais induzidos a SOP e tratados com Melatonina (SOP+ Mel); Grupo V- Animais induzidos a SOP tratados com Metformina e Melatonina (SOP+Mel+Met).

Indução da SOP

A indução da Síndrome dos ovários Policísticos foi realizada em todos os animais dos grupos II, III, IV e V. Foi realizada mediante gavagem de Letrozol na dosagem de 1mg/kg/dia durante 21 dias consecutivos. Para confirmação da indução, esfregaços vaginais foram realizados para identificação da aciclicidade estral das ratas.

Tratamento com metformina

O cloridrato de metformina foi administrado por gavagem nos animais dos grupos III e V, na dosagem de 50 mg/100g diluído em 0,05 mL de água destilada segundo a metodologia de Elia et al., dez dias antes e durante o período gestacional. O grupo II recebeu apenas água destilada.

Tratamento com melatonina

O tratamento com melatonina foi realizado após aferição do peso das ratas, de acordo com a metodologia proposta por Prata-Lima, nas ratas do grupo IV e do grupo V. A melatonina (Sigma, St. Louis, MO, USA) foi administrada na dose de 0,5 mg/kg de peso corporal do animal, dissolvida em um volume de etanol (0,02 mL) e diluída na água de beber, durante a noite (18:00). Para garantir a ingestão, os animais passaram diariamente por um período de restrição hídrica de cerca de 4h. A melatonina foi administrada dez dias antes e durante o período gestacional.

Acasalamento

Após o diagnóstico da SOP, e 10 dias de tratamento, as fêmeas foram pesadas e permitidas ao acasalamento na proporção de um macho para duas fêmeas, diariamente, sempre no início da noite (18:00h). Na manhã seguinte (06:00h), foram realizados exames colpocitológicos para a confirmação do acasalamento, tomando-se como parâmetro a presença de espermatozoides nos esfregaços vaginais, corados pelo método de Shorr-Harris, sendo este dia considerado o primeiro dia gestacional.

Dosagens bioquímicas

As ratas de todos os grupos experimentais foram imobilizadas utilizando-se um contensor para a coleta do sangue por punção da veia caudal lateral com uso de cateter (24G), o sangue foi coletado antes da indução da SOP, após a indução, após 10 dias dos respectivos tratamentos e durante a gestação, nos tempos de 7, 14 e 21 dias de prenhez. Após centrifugação refrigerada, o soro foi acondicionado em microtubos (ependorfs) e congelado a -20°C até o momento das dosagens. Os níveis séricos de estrógeno e progesterona foram

dosados utilizando-se o método Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), através de KIT's comerciais. As dosagens foram realizadas em triplicata.

DESENVOLVIMENTO

A síndrome dos ovários policísticos pode apresentar diferentes protocolos de indução para modelos em roedores. O letrozol, um dos protocolos mais utilizados e o de escolha do presente estudo, são caracterizados como inibidor de aromatase, sendo responsável por bloquear a conversão de andrógenos em estrógenos (KAFALI H, et al. 2012)

A metformina por diminuir o hiperandrogenismo, promove uma diminuição dos seus estímulos fazendo com que as alterações histopatológicas decorrentes da SOP sejam atenuadas, levando a um menor número de cistos ovarianos e estimulando a seleção folicular para que ocorra o processo de ovulação.

Já a melatonina, que atua no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, regula a síntese e liberação de LH, ou seja, diminuindo seus níveis que se encontram elevados na SOP e aumentando os níveis de FSH, estimulando uma maturação folicular normal, resultando em um aumento na porcentagem de folículos ovulados, além disso, a melatonina também reduz a biossíntese de andrógenos pelas células da teca. (STEIN I. F. et al 1999).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os níveis de glicose foram aumentados após a indução da SOP. Após 10 dias de tratamento todos os animais dos grupos induzidos a SOP independente ou não do tratamento apresentaram níveis semelhante aos animais do grupo controle, permanecendo assim no terço inicial e médio da gestação. No terço final da gestação evidenciou-se redução apenas nos animais tratados com a associação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um distúrbio endócrino complexo e heterogêneo, cuja prevalência em mulheres varia de 4 a 10% no período reprodutivo, de acordo com os diferentes critérios diagnósticos existentes. Ela pode acarretar complicações saúde, sendo considerada um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares. No presente estudo, os níveis de glicose foram aumentados após a indução da SOP. São necessários estudos futuros em cima da bioquímica e hormônios voltado ao SOP.

Palavras-chave: glicose, melatonina, metformina, SOP.

REFERÊNCIAS

DEWAILLY, P. R.J. Norman, R.S. Legro, T.E. Hickey. **Polycystic ovary syndrome** Lancet, 370 (9588) (2007), pp. 685-697.

HASSAN, S. S. M.; AZZIZ, R. Polycystic ovary syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**. v.2, p.16057, 1999.

JOHNSON N. Metformin is a reasonable first-line treatment option for non-obese women with infertility related to anovulatory polycystic ovary syndrome--a meta analysis of randomised trials. **Aust N Z J. Obstet Gynaecol**_2011;51 (2):125-129.

[KAFALI H, IRIADAM M](#), OZARDALI I, DEMIR N. Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease. **Arch Med Res**_2004; 35 (2):103-108.

MARCONDES JAMM, HAYASHIDA SAY, BACHEGA TASS. Hirsutismo e síndrome dos ovários policísticos. In: Saad MJA, Maciel RMB, Mendonça BB, editors. **Endocrinologia**. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 635-82.

NOBELS F., D. DEWAILLY. **Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis** Fertil Steril, 58 (4) (1992), pp. 655-666.

PETIBOIS C, CAZOLA G, POORTMANS JB, DELERIS G. Biochemical aspects of overtraining in endurance sports: **A review**. **Sports Med**. 2002;32:867-78.

RIEHL O, FONTANA KE, LÓPEZ RFA. Excreção de creatinina como meio de análise da massa magra corporal. **Lecturas Educación Física y Deportes**. 2004;10:1-8.

STEIN IF, LEVENTHAL ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. **Am J Obstet Gynecol**. 1935;29:181-91.