

**Evento:** XXXIII Seminário de Iniciação Científica ▾**IMPACTO DA EXPOSIÇÃO GESTACIONAL AO MP_{2,5} NO METABOLISMO
GLICÊMICO DA PROLE EM RATAS WISTAR¹****João Henrique Eckert², Nadine Leiria Paré³, Andiele Bueno Mendes⁴, Fernanda
Daltrozo Ernandes⁵, Shana Segatto Vendruscolo⁶, Matias Nunes Frizzo⁷, Pauline
Brendler Goettems Fiorin⁸**

¹ Pesquisa desenvolvida na Unijui; financiado pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- PIBIC/CNPq.

² Estudante do Curso Medicina da UNIJUI. Bolsista PIBIC/CNPq. E-mail: joao.eckert@sou.unijui.edu.br

³ Bacharela em Ciências Biológicas, mestranda do Programa de Pós Graduação stricto sensu em Atenção Integral à Saúde da UNIJUI. E-mail: nadine.pare@sou.unijui.edu.br

⁴ Estudante do Curso de Biomedicina da UNIJUI. Bolsista PIBIC/CNPq. E-mail: andiele.brum@sou.unijui.edu.br

⁵ Estudante do Curso de Biomedicina da UNIJUI. Bolsista PIBIC/CNPq. E-mail: fernanda.daltrozo@sou.unijui.edu.br

⁶ Médica Pneumologista Pediátrica, Docente do Curso de Medicina da UNIJUI. E-mail: shana.vendruscolo@unijui.edu.br

⁷ Docente do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (UNICRUZ/UNIJUI). E-mail: matias.frizzo@unijui.edu.br

⁸ Docente do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (UNICRUZ/UNIJUI). E-mail: pauline.goettems@unijui.edu.br

INTRODUÇÃO

O material particulado fino (MP_{2,5}) é uma das principais ameaças evitáveis à saúde pública mundial (Lim, Stephen S et al., 2010). Dentre os grupos de risco, acredita-se que mulheres em gestação estejam em uma das janelas mais vulneráveis para a indução de doenças no período gestacional, como na prole, quando exposta a poluentes ambientais, incluindo MP_{2,5} (Bonzini et al., 2010).

Em mulheres grávidas, que as partículas inaladas podem ser translocadas para o feto e alterar o desenvolvimento fetal (Heydari et al., 2020; Sani et al., 2020). Investigou-se as associações entre a poluição do ar por material particulado (MP) e o metabolismo da glicose medido por vários marcadores, em um esforço para lançar luz sobre os potenciais mecanismos fisiológicos (Zhang Z. et al., 2019). Evidências experimentais mostram que possíveis vias podem incluir disfunção endotelial, hiperatividade do sistema nervoso simpático (Rajagopalan & Brook 2012), alterações na resposta imune nos tecidos adiposos viscerais; estresse do retículo endoplasmático resultando em alterações na transdução de insulina (Sun et al. 2009), sensibilidade à insulina e metabolismo da glicose; e alterações nas mitocôndrias e adipócitos



marrons (Liu et al. 2013; Rajagopalan e Brook 2012). O objetivo geral deste projeto foi analisar se a exposição materna de ratas à poluição atmosférica por $MP_{2,5}$ durante a gestação e a amamentação altera o metabolismo glicêmico da prole.

Este trabalho, está alinhado aos ODS 3 da ONU, Saúde e Bem-estar, que visa garantir o acesso à saúde de qualidade e promover o bem-estar para todos, em todas as idades, vistas a preocupação à exposição a agentes tóxicos na gestação, que possam agravar a saúde na infância.

METODOLOGIA

Este estudo foi realizado no Laboratório de Ensaios Biológicos – LeBio da UNIJUÍ. Foram utilizadas 7 ratas fêmeas Wistar, com 50 a 60 dias de vida, alojados no Biotério da UNIJUÍ sob condições ideais para animais de laboratório (CEUA UNIJUÍ 021/2021). O estudo foi realizado ao decorrer de 63 dias, tendo a primeira etapa a duração de 21 dias, correspondendo ao período gestacional das ratas, e a segunda etapa, de 42 dias, correspondente ao período de amamentação da prole e desenvolvimento correspondente ao primeiro ano de vida do humano (Sengupta, 2013).

Após o acasalamento, as ratas gestantes ($n=3$) foram divididas aleatoriamente em grupos Controle ($n=1$) e Poluído ($n=2$):

Grupo CTRL: Fêmeas gestantes ($n=1$) receberam instilação intranasal de soro fisiológico 0,9%, cinco dias por semana, ao longo de 42 dias.

Grupo POL: Fêmeas gestantes ($n=2$) receberam instilação intranasal do ROFA ($500\mu\text{g}/100\mu\text{L}$), cinco dias por semana, ao longo de 42 dias, período da gestação e amamentação.

Durante a segunda etapa deste estudo, após o parto, as puérperas e seus respectivos filhotes seguiram em caixas individuais com sua prole durante o período de amamentação, na qual as mães seguiram expostas (POL) ou não (CTRL) ao ROFA. Encerrada a amamentação (42º dia), também finalizou-se a exposição, e ao completar 63 dias de estudo, os animais foram eutanasiados.

Neste estudo foi utilizado um tipo de material particulado fino ($MP_{2,5}$), denominado ROFA (Residual Oil Fly Ash – Resíduo da queima de óleo diesel), que foi obtido através de partículas retiradas de um precipitador eletrostático instalado em uma das chaminés de uma fábrica de aço na cidade de São Paulo (SP, Brasil). O poluente foi administrado na



concentração de 500µg/100µL, cinco dias por semana, por meio de instilação intranasal com utilização de micropipeta automática, utilizando-se do reflexo de apneia (Medeiros et al., 2004).

O teste de tolerância à glicose (GTT) foi realizado ao final do experimento. A glicemia foi medida utilizando um glicosímetro, por punção na cauda com lanceta, após 12 horas de jejum e nos tempos de 15, 30, 60 e 120 minutos após a administração de glicose (1 g/kg em solução salina, via intraperitoneal). A resposta glicêmica foi avaliada por meio da Área Incremental sob a Curva (iAUC - Incremental Area Under the Curve). A análise estatística foi realizada por test T, no programa estatístico GraphPad Prism 10.0. Para nível de significância estatística será considerado $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme os objetivos específicos correspondentes à análise do GTT nos animais de ambos os grupos CTRL e POL, obteve-se a glicemia nos tempos 0 (jejum), 15, 30, 60 e 120 min, com posterior análise pelo método iAUC. Na Figura 1A mostra que não houve alteração na glicemia de jejum ($P = 0.9882$) entre os grupos CTRL e POL. Observa-se na figura 1B que avalia a resposta glicêmica ao GGT, que nos tempos 15 e 30 minutos há diferença estatística quando comparadas as glicemias entre os grupos CTRL e POL.

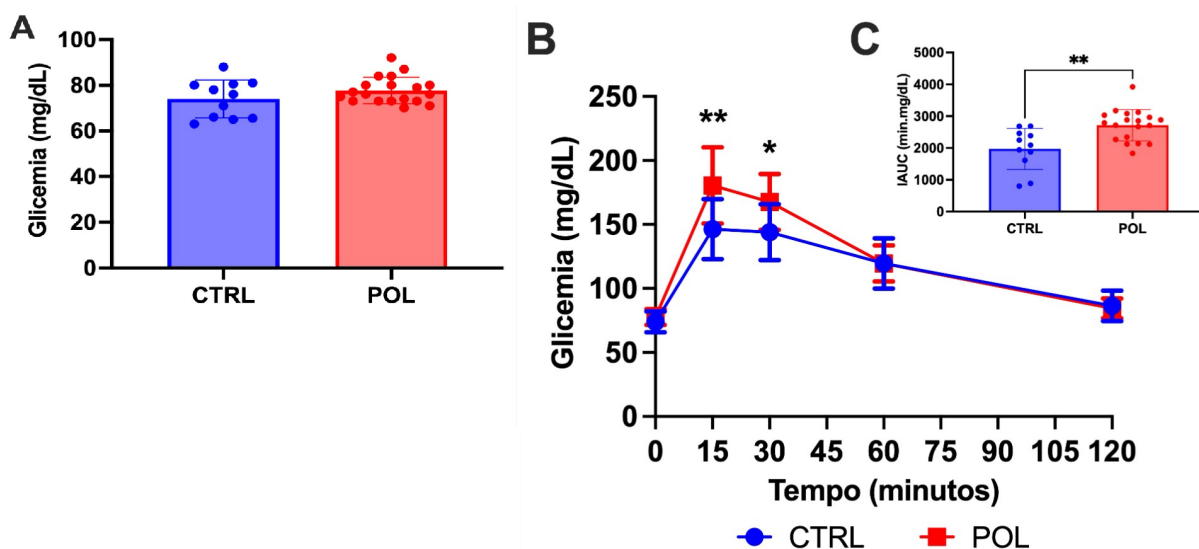


Figura 1. A) Glicemia de jejum da prole das ratas dos grupos CTRL e grupo POL, expresso em mg/dl. $P = 0.9882$. B) Glicemia (mg/dl) x tempo (minutos) no Teste de Tolerância à Glicose (GTT) para os grupos CTRL e grupo POL. $**P < 0,05$ $*P = 0,0036$. C) Área Incremental sobre a Curva (iAUC) durante o teste de tolerância à glicose, expresso em min.mg/dl. $**P < 0.0001$.



A presença de pico glicêmico nos tempos 15 minutos e 30 minutos, indicam uma suscetibilidade do grupo POL para a intolerância à glicose quando comparado ao grupo CTRL. Essa perspectiva se relaciona diretamente com pesquisas prospectivas que sugeriram que a exposição pré-natal à poluição do ar tem sido relacionada a um maior risco de intolerância à glicose na vida futura (Zordao et al., 2018; Moody et al., 2019). Vários estudos sobre a associação da exposição pré-natal à MP e o fator de risco do desenvolvimento de DM2 indicaram que essas exposições estão positivamente associadas à mudança na concentração de insulina ao nascimento (Madhloum et al., 2017).

Além disso, a concentração de cortisol no sangue do cordão umbilical, um glicocorticóide que está negativamente associado à sensibilidade à insulina, é aumentada em mulheres grávidas com maior exposição a MP (Khamirchi et al., 2020). Supõe-se que o estresse oxidativo, a inflamação, a coagulação sanguínea, a função endotelial e as respostas hemodinâmicas sejam contribuintes potenciais (Kannan S. et al., 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se uma possível relação entre o aumento da intolerância à glicose no Grupo POL quando comparado ao Grupo CTRL, indicando que a exposição ao ROFA pode ter influência metabólica. Esses resultados destacam a complexidade das respostas biológicas à poluição atmosférica e a necessidade de mais investigações para entender melhor os mecanismos subjacentes e os impactos a longo prazo na saúde respiratória infantil.

Palavras-chave: ROFA. Glicose. GTT. Metabolismo. EROS.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos membros do Grupo de Pesquisa em Fisiologia pelos ensinamentos e pela supervisão, em especial a Dra. Pauline Brendler Goettems Fiorin, pela orientação. Agradeço também ao programa de bolsas PIBIC/CNPq pela concessão da bolsa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONZINI, M.; et al. Exposure to airborne particulate matter and adverse pregnancy outcomes: a comprehensive review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, v. 118, n. 5, p. 666–672, 2010. DOI: 10.1289/ehp.0901280.
HEYDARI, G.; et al. Maternal exposure to particulate matter and effects on fetal development and immune response: a review. *Environmental Pollution*, v. 261, p. 114191, 2020. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114191.



- KANNAN, S. et al. Air pollution and cardiovascular disease: mechanisms and consequences of exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 215, n. 3, p. 326–339, 2006. DOI: 10.1016/j.taap.2006.04.007.
- KHAMIRCHI, N. et al. Maternal exposure to particulate matter and cord blood cortisol concentrations: implications for insulin sensitivity in offspring. *Journal of Endocrinology*, v. 245, n. 3, p. 339–347, 2020. DOI: 10.1530/JOE-19-0476.
- LIM, Stephen S. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, v. 380, n. 9859, p. 2224–2260, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- LIU, C.; et al. Effects of particulate matter on mitochondrial function and brown adipose tissue in mice. *Toxicology Letters*, v. 221, n. 1, p. 52–58, 2013. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.02.003.
- MADHLOUM, N. et al. Association between maternal exposure to air pollution and insulin levels in umbilical cord blood: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Research*, v. 159, p. 293–303, 2017. DOI: 10.1016/j.envres.2017.07.015.
- MOODY, E. C. et al. Association of prenatal and perinatal exposures to particulate matter with changes in hemoglobin A_{1c} levels in children aged 4 to 6 years. *JAMA Network Open*, v. 2, n. 12, p. e1917643, 2019. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17643.
- RAJAGOPALAN, S.; BROOK, R. D. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights. *Diabetes*, v. 61, n. 12, p. 3037–3045, 2012. DOI: 10.2337/db12-0190.
- SANI, A. R.; et al. Prenatal exposure to ambient particulate matter and infant health outcomes: a systematic review. *Environmental Research*, v. 189, p. 109882, 2020. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109882.
- SENGUPTA, Pallav. The laboratory rat: relating its age with human's. *International Journal of Preventive Medicine*, v. 4, n. 6, p. 624–630, 2013. DOI: 10.4103/2008-7802.118990.
- SUN, Q.; et al. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. *Circulation*, v. 119, n. 4, p. 538–546, 2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799015.
- ZHANG, Z.; et al. Air pollution exposure and glucose metabolism: a systematic review. *Environmental Research*, v. 170, p. 242–251, 2019. DOI: 10.1016/j.envres.2019.01.040.