



EFEITO DO BLOQUEADOR MUSCARÍNICO PERIFÉRICO, N-BUTILESCOPOLAMINA, APLICADO DURANTE A LACTAÇÃO, NO DESENVOLVIMENTO DO PESO CORPORAL DE CAMUNDONGOS

Cíntia Semzezem¹; Paulo César de Freitas Mathias²; Fábio Rogério Rosado³

RESUMO: A obesidade tem atingido vários países e diferentes camadas sociais, desencadeando doenças crônico-degenerativas como as cardiovasculares e a diabetes, principalmente a diabetes do tipo 2. A literatura têm mostrado que essas doenças são mais freqüentes em obesos ou pessoas com sobrepeso. O equilíbrio entre a ingestão de calorias e a mobilização de reservas energéticas é rompido na obesidade. Como no cérebro há áreas específicas para a ação de cada hormônio, há o que controla a vontade de comer, interferindo desta maneira no peso corporal. Na vida perinatal, fase embrionária e pós-natal (lactação), o Sistema Nervoso Central se desenvolve, então, intervenções que restrinjam ou aumentem a nutrição, nestas fases, causam alterações estruturais e funcionais extremamente significativas no cérebro, alterando o desenvolvimento do organismo. A insulina é um hormônio fundamental para manter a homeostasia metabólica. Imediatamente após o aumento da glicose no sangue, geralmente durante a digestão, as células beta pancreáticas liberam a insulina no sangue em concentrações suficientes para que principalmente no músculo e tecido adiposo a glicose nutra estes tecidos e dessa forma, a glicemia se mantenha em equilíbrio com a ingestão e utilização dos alimentos. Foi verificada neste trabalho a ação da N-Butilescopolamina em camundongos recém nascidos, bloqueando os receptores muscarínicos, encontrados nas células beta pancreáticas, no período de lactação, inibindo desta forma a ingestão de alimentos. Os animais tiveram um acompanhamento diário, medindo-se o peso corporal e a ração consumida.

PALAVRAS-CHAVE: Receptores Muscarínicos; Obesidade; Células Beta Pancreáticas.

1 INTRODUÇÃO

A epidemia de obesidade, que vem atingindo vários países, em diferentes estágios sócio-econômico, está associada ao aumento do número de diabéticos, numa espécie de epidemia gêmea, obesidade-diabetes (Lazar, 2005). A prevalência dessa epidemia gêmea atinge também crianças e jovens (Sotelo Yde, Colugnati *et al.*, 2004; Henry, 2005).

O risco de desenvolver doenças crônico-degenerativas, como as cardiovasculares e a diabetes, principalmente a do tipo 2 (não dependente de insulina) aumenta em indivíduos com sobrepeso ou obesos. Os custos médico-hospitalares em decorrência da obesidade crescem em todo mundo. Infelizmente, incluindo países em desenvolvimento como o Brasil, os recursos gastos anualmente para tratar pacientes com obesidade e doenças associadas é uma fatia considerável do orçamento para a saúde (Gagliardino, De La Hera *et al.*, 2001; Monteiro, Conde *et al.*, 2004; Cheng, 2005).

¹ Acadêmica do Curso de Ciências Biológicas. Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – PR. ci86_bio@hotmail.com

² Co-orientador e Coordenador do Laboratório de Biologia Celular da Secreção do Departamento de Ciências Biológicas. Universidade Estadual de Maringá – UEM. pmathias@uem.br

³ Orientador e Coordenador de Curso de Ciências Biológicas. Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – PR. fabiorosado@cesumar.br

Evidências experimentais, clínicas e epidemiológicas indicam que a regulação do peso corporal é alterada na instalação e durante o desenvolvimento da obesidade. O equilíbrio entre a ingestão de calorias e a mobilização de reservas energéticas é rompido na obesidade (Dunn, Hannan *et al.*, 2005; Porte, Baskin *et al.*, 2005). Em todo mundo o desequilíbrio entre ingestão e gasto de calorias tem sido um fundamento para a elaboração de programas usados no tratamento e prevenção da obesidade, de maneira coletiva ou individual. Áreas específicas do cérebro respondem imediatamente a ação de hormônios, neurotransmissores e outros sinalizadores que interferem no controle do peso corporal, fazendo com que a periferia do organismo se mobilize para aumentar ou diminuir a vontade de comer, e aumentar ou diminuir o gasto energético (Schwartz e Porte, 2005).

Estudos clínicos e epidemiológicos indicam que a desnutrição protéica durante a vida perinatal é capaz de induzir obesidade, hipertensão e diabetes na vida adulta (Godfrey e Barker, 2001). Em ratos foi demonstrado que estas manobras nutricionais causam alterações no hipotálamo e diabetes. Durante a lactação os filhotes de mães que receberam uma dieta pobre em proteínas (8%), comem menos ração com níveis normais de proteínas (23%) e apresentam baixo peso durante a vida adulta. Esses animais têm intolerância a glicose e concentração sanguínea de insulina muito reduzidas (Moura, Carpinelli *et al.*, 1996). Foi observado também nestes animais aumento dos neurônios de uma das regiões hipotalâmica que participa da regulação do peso corporal, o VMH. Esta região quando estimulada elétrica, promove imediata inibição na ingestão de alimentos (Plagemann, Harder *et al.*, 2000). O conjunto desses resultados indica que durante a vida perinatal é possível se “programar o metabolismo” para condições adversas, por exemplo, carência protéica. O organismo estará adaptado a conviver com esta carência, todavia se as condições nutricionais ficam abundantes o organismo apresentará disfunções que comprometem o funcionamento de vários sistemas: neural, endócrino e cardiovascular. Nestas condições os indivíduos que tiveram restrições protéicas durante a vida perinatal poderão apresentar obesidade, hipertensão e diabetes do tipo 2 (Barker, 1993).

Desta maneira, o objetivo deste trabalho foi verificar se com a aplicação de N-Butilescopolamina ocorre o bloqueio dos receptores muscarínicos nas células beta pancreáticas, durante a lactação, inibindo a ingestão alimentar de ração e o desenvolvimento ponderal de camundongos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Como materiais foram utilizadas matrizes de camundongos suíços obtidos no Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá. Depois de uma semana de adaptação, em condições controladas de luz e temperatura, no Biotério Setorial do Departamento de Biologia Celular e Genética da UEM, sendo 3 fêmeas para cada macho reunidos em uma caixa para cruzamento, após a identificação da prenhez as fêmeas foram isoladas e depois do nascimento das ninhadas elas foram reduzidas para 6 filhotes, constituída por camundongos machos.

As ninhadas eram identificadas como tratados e controles, os animais denominados tratados tomaram injeções diárias de N-Butilescopolamina aos doze primeiros dias de vida sempre no mesmo horário, pois é neste período que temos observado que os efeitos da desnutrição protéica já são suficientes para causar redução significativa no peso corporal e na ingestão de ração (Barbosa, Medina *et al.*, 1999).

Foi avaliado a ingestão alimentar destes animais. Após o desmame aos 21 dias de vida, os filhotes receberam ração comercial, então a partir deste período a ração foi pesada a cada 2 dias, com a subtração da quantidade oferecida nos 2 dias anteriores mostrará o consumo. Também foi avaliado o peso corporal dos animais a cada 2 dias até os 90 dias de vida.

Os dados foram apresentados como a média seguida do respectivo erro padrão. Todas as diferenças entre os resultados obtidos com os camundongos controles e tratados com N-Butilescopolamina foram avaliadas pelo Teste t de Student. Será considerada uma diferença estatisticamente significativa quando for menor que 0,05.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos foram os seguintes: nos animais do grupo tratado com N-Butilescopolamina o comprimento naso anal, o consumo alimentar, a gordura perigonadal e a retroperitoneal e o peso corporal diminuiram com relação aos animais do grupo controle que receberam aplicações diárias de solução salina.

De acordo com Yamada et al. 2001, camundongos que não expressam o receptor muscarínico M3 desenvolvem hipofagia e hipoinsulinemia. Como a insulina é um sinal de saciedade para o organismo, esses animais podem estar mais sensíveis a ação desse hormônio causando decréscimo na liberação do NPY (neuropeptídeo Y).

Duttaroy et al. 2004, também encontrou resultados significativos na redução do peso corporal de camundongos mutantes que não expressam receptores muscarínicos do subtipo M3.

Gautan et al. 2006, demonstrou que camundongos knockout para M3 desenvolvem intolerância à glicose e significativa redução da liberação de insulina pelas células beta pancreáticas.

Então, o menor acúmulo de gorduras perigonadal e retroperitoneal pode ser consequência da baixa ingestão alimentar e da menor liberação de insulina pelas células beta pancreáticas, a qual controla a produção e armazenamento de gorduras, já que a insulina é um hormônio lipogênico.

4 CONCLUSÃO

Podemos concluir que todos os animais que foram tratados com a N-Butilescopolamina tiveram redução no comprimento naso-anal, no consumo alimentar, nas gorduras perigonadal e retroperitoneal e, na evolução do peso corporal. Tudo isso devido a sua ação central e periférica da regulação metabólica que é bastante complexa. Nosso trabalho sugeriu que o tratamento neonatal com o bloqueador periférico muscarínico N-Butilescopolamina causa alterações no metabolismo para que na vida adulta o animal desenvolvesse baixo peso, hipofagia, hipoinsulinemia e, conseqüentemente, intolerância a glicose.

REFERÊNCIAS

Adamo, M., M. K. Raizada, *et al.* Insulin and insulin-like growth factor receptors in the nervous system. **Mol. Neurobiol.**, v.3, n.1-2, Spring-Summer, p.71-100. 1989.

Barbosa, F. B., A. R. Medina, *et al.* Low protein diets administered to lactating rats affect in a time-dependent manner the development of young. **Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.**, v.106, n.1-2, p.63-76. 1999.

Barker, D. J. The intrauterine origins of cardiovascular disease. **Acta Paediatr. Suppl.**, v.82 Suppl 391, Sep, p.93-9; discussion 100. 1993.

Bouret, S. G. e R. B. Simerly. Minireview: Leptin and development of hypothalamic feeding circuits. **Endocrinology**, v.145, n.6, Jun, p.2621-6. 2004.

Campfield, L. A., F. J. Smith, *et al.* Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science**, v.269, n.5223, Jul 28, p.546-9. 1995.

Cheng, D. Prevalence, predisposition and prevention of Type II Diabetes. **Nutr. Metab. (Lond)**, v.2, n.1, Oct 18, p.29. 2005.

Gilon, P. e J. C. Henquin. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. **Endocr. Rev.**, v.22, n.5, Oct, p.565-604. 2001.

Lazar, M. A. How obesity causes diabetes: not a tall tale. **Science**, v.307, n.5708, Jan 21, p.373-5. 2005.

Moura, A. S., A. R. Carpinelli, *et al.* Undernutrition during early lactation as an alternative model to study the onset of diabetes mellitus type II. **Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.**, v.92, n.1, Apr, p.73-84. 1996.

Schwartz, M. W. e D. Porte, Jr. Diabetes, obesity, and the brain. **Science**, v.307, n.5708, Jan 21, p.375-9. 2005.

Yamada, M., T. Miyakawa, *et al.* Mice lacking the M3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. **Nature**, v.410, n.6825, Mar 8, p.207-12. 2001.