

**ANAIS DA VI MOSTRA CIENTÍFICA DO
PROGRAMA DE INTERAÇÃO COMUNITÁRIA DO CURSO DE MEDICINA**

**EFEITOS DO TRATAMENTO PRÉ-NATAL COM DEXAMETASONA NA
PRESSÃO ARTERIAL DE RATAS WISTAR**

Frhancielly Shirley Souza Sodré¹; Mariana Roberta Cardoso Barbosa²; Thaina Gabriely Santiago³; Vitor Rogério Menezes Fassbinder⁴; Matheus Dallarmi Thomé⁵; José Eduardo de Almeida Araújo⁶; Caroline dos Santos Bruneto⁷; Ione Cristina de Souza⁸.

Introdução

Há aproximadamente três décadas o uso de terapias com corticosteroides sintéticos em gestantes tem demonstrado sucesso na diminuição tanto da mortalidade de pré-termos nascidos com menos de 34 semanas, quanto na incidência da síndrome da angústia respiratória^{1,2}. No Brasil, por exemplo, a corticoterapia é uma conduta clínica muito utilizada. Segundo o manual técnico para Gestação de Alto risco (Brasil – Ministério da Saúde, 2012), toda mulher com risco de parto prematuro deve receber corticoterapia, entre a 24^a e 34^a semana gestacional com dexametasona ou betametasona, sendo esta a principal estratégia para redução de morbidade e mortalidade perinatal associada a prematuridade.

Não somente em casos de parto prematuro, mas também em outras condições clínicas a corticoterapia é utilizada. Gestantes com lúpus, asma, hiperplasia adrenal congênita e hipertensão, por exemplo, recebem corticoterapia durante toda a gravidez³.

É evidente que existe uma relevante população de mulheres no Brasil que utilizam corticosteroides sintéticos durante a gestação. Ainda assim, não se conhecem quais impactos em longo prazo tal estratégia terapêutica pode acarretar para as mães. Em animais, estudos que investigam os impactos a longo prazo decorrentes do uso de glicocorticoides sintéticos na saúde materna são escassos e os mecanismos envolvidos nas alterações da prole ainda pouco elucidados.

¹Enfermeira. Doutora em Fisiologia Humana pela Universidade de São Paulo. Professora do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG). E-mail: frhancielly@univag.edu.br

²Enfermeira. Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal de Mato Grosso. Professora do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG). E-mail: mariana.barbosa@univag.edu.br

³Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG). E-mail: thainasantiagopb@gmail.com

⁴Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG). E-mail: vitorrmf@gmail.com

⁵Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG). E-mail: matheusdallarmi@gmail.com

⁶Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG). E-mail: jose.eduardoalmeidaa9@gmail.com

⁷Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG). E-mail: carolsbrunetto@gmail.com

⁸Mestre em Ciências Ambientais pela Universidade Estadual de Mato Grosso. E-mail: ionexenefonte@gmail.com

ANAIS DA VI MOSTRA CIENTÍFICA DO PROGRAMA DE INTERAÇÃO COMUNITÁRIA DO CURSO DE MEDICINA

Em estudo publicado pelo nosso grupo foi pela primeira vez demonstrado que ratas expostas à dexametasona no final da gestação apresentam alterações metabólicas tardias. Tais achados demonstram que as ratas tratadas com dexametasona (0,2 mg/kg/dia) por 5 dias durante a terceira semana de gestação (de um total de 3 semanas) começam a apresentar intolerância à glicose no 3º mês após o parto. Esta adaptação ainda é notada até o 6º e o 12º mês depois do parto. A intolerância à glicose persistente estabelece-se sem resistência periférica à insulina, mas com redução concomitante da capacidade secretora de insulina pelas células beta pancreática⁴. Cabe ressaltar que, embora o prejuízo funcional se manifeste tardiamente, alterações morfológicas foram observadas no período de lactação, caracterizado pela perda da capacidade de renovação das células beta logo após o parto⁵.

Não há relatos na literatura sobre alterações maternas persistentes na pressão arterial e na função cardiovascular induzidas pela corticoterapia pré-natal em animais experimentais. Porém, é razoável supor que além das alterações metabólicas tardias descritas pelo nosso grupo alterações persistentes em parâmetros que contribuem na patofisiologia da doença cardiovascular materna também podem ser induzidas pela corticoterapia pré-natal.

Objetivo

Investigar os efeitos da corticoterapia pré-natal com dexametasona na pressão arterial e nos parâmetros plasmáticos de ratas Wistar.

Método

Foram utilizadas ratas Wistar fêmeas virgens, com cerca de 8 semanas (2 meses/60dias) e ratos machos com 16 semanas para acasalar com as fêmeas. Os animais foram mantidos, durante todo o protocolo experimental, em sala com ciclo claro-escuro de 12-12 h e temperatura de $23 \pm 2^\circ \text{C}$, com dieta comercial para ratos (ração Nuvital da Nuvilab, Colombo, PR) e água *ad libitum* no biotério do Departamento de Fisiologia e Biofísica (ICB-USP). Os procedimentos experimentais foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (CEUA-ICB/USP), protocolo nº 8500250619.

Após período de adaptação no biotério a pressão arterial caudal (PAC) das ratas foram monitoradas, semanalmente, até completarem 1 ano de vida. A PAC foi mensurada por pletismografia da cauda como descrito por Buñag (1973).

**ANAIS DA VI MOSTRA CIENTÍFICA DO
PROGRAMA DE INTERAÇÃO COMUNITÁRIA DO CURSO DE MEDICINA**

Ao completarem 90 dias de vida (12 semanas), as ratas foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos: ratas virgens (CTL), ratas virgens tratadas com dexametasona (D), ratas prenhes sem tratamento (P) e ratas tratadas com dexametasona durante a prenhez (PD). As ratas dos grupos P, PD foram alocadas para acasalamento e a prenhez foi confirmada pela presença de plug vaginal. Na última semana de gestação as ratas do grupo PD receberam 0,2 mg/kg/dia de dexametasona (Decadron) na água de beber, do 14º dia gestacional até o 20º dia gestacional. Tratamento semelhante foi dado ao grupo D em igual período.

Uma semana após o desmame, a PAC de todas as ratas foi novamente mensurada semanalmente até as ratas completarem 1 ano de vida. Sangue sistêmico foi coletado para análise das concentrações de glicose, triglicerídeos (TG) e colesterol total, utilizando kits comerciais específicos (Labtest, Belo Horizonte, MG, BR).

Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão (SEM) e analisados pelo teste Two-way ANOVA seguida de teste de Tukey, quando apropriado. As diferenças de valores são consideradas estatisticamente significantes para $p < 0,05$. Todos os resultados foram analisados utilizando o software de estatística GraphPadPrism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

Resultados e Discussões

A longo prazo, não foram observadas alterações significantes da pressão arterial caudal (PAC) entre os 4 grupos de ratas analisados. Pontualmente, na semana seguinte à lactação, observamos diferença significativa no grupo PD, quando comparado aos demais grupos. Essa diferença se manteve por apenas duas semanas pós prenhez e lactação (Figura 1).

Segundo San-Fruto e colaboradores (2011), em gestações normais existe variações de PA ao longo da gravidez. Os autores mostraram que a PA reduz significativamente até a 24ª semana de gestação e é seguida de aumento da PA durante as semanas finais da gestação e semanas iniciais da lactação, recuperando gradualmente a valores normais nas semanas seguintes.

Perfil semelhante foi observado no grupo P, porém, no grupo PD, o tratamento com dexametasona parece impedir as variações de PA provocadas pela gestação. É possível que a perda de líquido da lactação somada a alguns efeitos adversos inerentes do tratamento com dexametasona podem estar relacionados.

Já foi demonstrado efeito diurético causado pelo uso de dexametasona^{8,9,10}. Mesmo

ANAIS DA VI MOSTRA CIENTÍFICA DO PROGRAMA DE INTERAÇÃO COMUNITÁRIA DO CURSO DE MEDICINA

dexametasona sendo um fármaco classificado como não diurético, já foi relatado que seu uso pode inibir o sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumentar peptídeo natriurético plasmático, inibindo a reabsorção de água e tendo como possível resultado final alteração do volume plasmático¹¹. É possível que essa alteração do volume plasmático, causada pela dexametasona, esteja envolvida com a breve alteração da PA observada no grupo PD.

Outra característica inerente da dexametasona é sua longa biodisponibilidade e sua afinidade não somente por receptores de glicocorticoides, mas também por receptores de mineralocorticoides¹². Uma vez que se encontra em altas concentrações, os glicocorticoides podem competir com mineralocorticoides pelo receptor de mineralocorticoides, dificultando que estes exerçam seu importante papel na regulação do volume sanguíneo e consequentemente na regulação PA¹³.

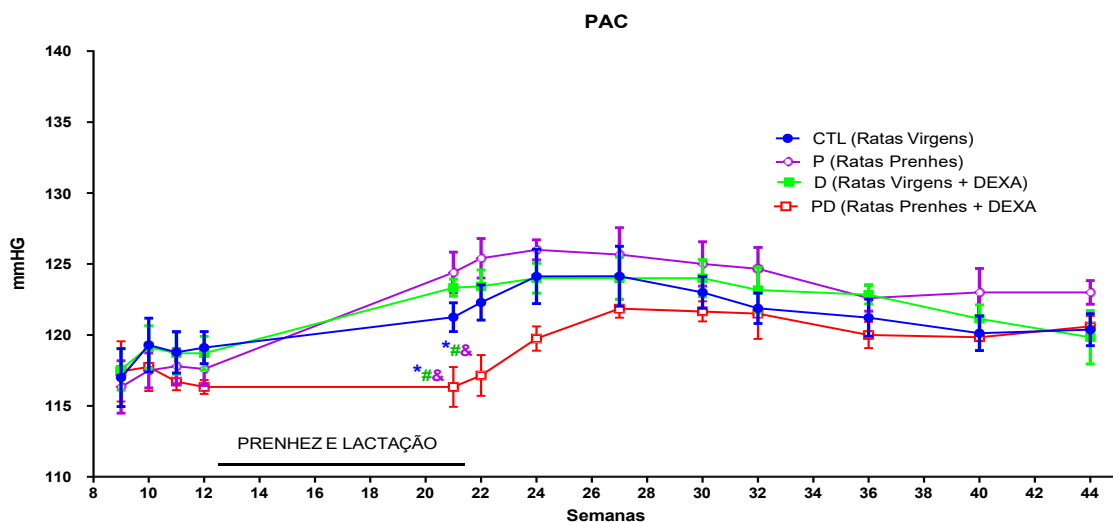


Figura 1. Pressão Arterial Caudal (PAC) ao longo da vida de ratas de quatro grupos: ratas virgens (CTL), ratas prenhes sem tratamento (P), ratas virgens tratadas com dexametasona (D), e ratas tratadas com dexametasona durante a prenhez (PD). Para análise foi utilizado Two-way ANOVA, seguida de teste Tukey, sendo considerado o valor de $p < 0,05$ (*em comparação com CTL; # em comparado com D; & em comparação com P). Os valores estão expressos como média $\pm$ erro padrão ($n=6-9$).

Além disso, vale ressaltar que feedback negativo que os glicocorticoides exercem sobre o eixo hipófise-adrenal também pode ter contribuído para o fenômeno observado nas ratas do grupo PD, principalmente pela característica do eixo em regular a produção de aldosterona. Ao longo das outras semanas, acreditamos que houve recuperação do volume plasmático e redução da biodisponibilidade do glicocorticoide administrado na última semana gestacional, e, portanto, a PAC do grupo PD perde a diferença significativa que havia apresentado e se iguala aos outros grupos.

ANAIS DA VI MOSTRA CIENTÍFICA DO PROGRAMA DE INTERAÇÃO COMUNITÁRIA DO CURSO DE MEDICINA

Apesar de não observarmos alterações a longo prazo na PAC das ratas mães tratadas com dexametasona na gestação, observamos que o tratamento pré-natal com dexametasona aumentou significativamente a glicose, o TG e o colesterol total plasmático das ratas mães tratadas, quando comparadas as ratas dos demais grupos (Figura 2). Frente a esse dado, não podemos descartar o fato de as alterações plasmáticas observadas serem constantemente sugeridas na literatura como importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares¹⁴.

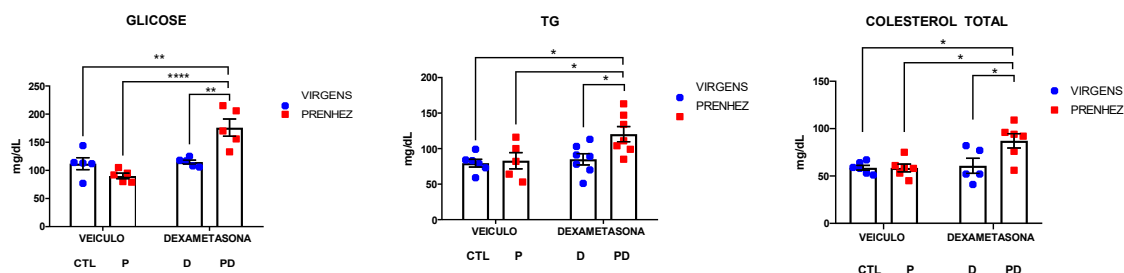


Figura 2. Concentração de parâmetros bioquímicos plasmáticos de ratas com 1 ano de vida de quatro grupos: ratas virgens (CTL), ratas prenhes sem tratamento (P), ratas virgens tratadas com dexametasona (D), e ratas tratadas com dexametasona durante a prenhez (PD). Para análise foi utilizado Two-way ANOVA, seguida de teste Tukey (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0001$). Os valores estão expressos como média $\pm$ erro padrão ($n = 5-7$).

Considerações finais

Ainda que preliminares, nossos resultados indicam que a corticoterapia pré-natal não isenta as mães de fatores de risco para doenças cardiovasculares futuras.

Palavras-chave: Dexametasona, Pré-natal, Pressão arterial.

**ANAIS DA VI MOSTRA CIENTÍFICA DO
PROGRAMA DE INTERAÇÃO COMUNITÁRIA DO CURSO DE MEDICINA**

Referências

- 1- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; 50: 515-25.
- 2- Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97:11-25.
- 3- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico*. 5 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
- 4- Gomes PR, Graciano MF, Pantaleão LC, Rennó AL, Rodrigues SC, Velloso LA, Latorraca MQ, Carpinelli AR, Anhe GF, Bordin S. Long-term disruption of maternal glucose homeostasis induced by prenatal glucocorticoid treatment correlates with miR-29 upregulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014; (306)1: 109-120.
- 5- Teixeira CJ, Santos-Silva JC, de Souza DN, Rafacho A, Anhe GF, Bordin S. Dexamethasone during pregnancy impairs maternal pancreatic β -cell renewal during lactation. *Endocr Connect*. 2019; (8)2: 120-131.
- 6- Buñag RD. Validation in awake rats of a tail-cuff method for measuring systolic pressure. *J Appl Physiol*. 1973; (34) 2: 279-82.
- 7- San-Frutos L. Hemodynamic changes during pregnancy and postpartum: a prospective study using thoracic electrical bioimpedance. *The J of Maternal-Fetal and Neo Med*. 2011; (24)11: 1333–1340.
- 8- Aguirre JA, Ibarra FR, Barontini M, Arrizurieta EE, Armando I. Effect of glucocorticoids on renal dopamine production. *Eur J Pharmacol*. 1999; 370: 271-278.
- 9- Thunhorst RL, Beltz TG, Johnson AK. Glucocorticoids increase salt appetite by promoting water and sodium excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293: 1444-1451.
- 10- Hunter RW, Ivy JR, Bailey, MA. Glucocorticoids and renal Na^+ transport: implications for hypertension and salt sensitivity. *J Physiol*. 2014; (592)8: 1731-1744.
- 11- Liu C, Ge N, Zhai JL, Zhang JX. Dexamethasone-induced diuresis is associated with inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system in rats. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2016; (32)12: 614-619.
- 12 – Faria CDC, Longui CA. Molecular aspects of glucocorticoid sensitivity. *Arc Bras Endocrinol Metab*. 2006; (50)6: 983-995.
- 13- Gispen-de Wied CC. Pituitary–adrenal function in adolescent psychiatric patients: impact of depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 1993; (18)3: 191-204.
- 14- Jeppesen, J., Ole Hein, H., Suadicani, P., & Gyntelberg, F. High triglycerides/low high-density lipoprotein cholesterol, ischemic electrocardiogram changes, and risk of ischemic heart disease. *American Heart Journal*. 2003; (145)1:104-108.