

Alterações Gravimétricas dos Órgãos-Alvo Sob a Influência de Glicocorticóide nas Ratas Adultas¹

Raquel Pettenon e Viktor Ivanovitch Goudochnikov²

Resumo

O efeito timolítico de glicocorticóides é bem conhecido e faz parte de ação imunossupressora destes fármacos. Porém, a possível dependência da idade para influência hormonal sobre o timo e outros órgãos-alvo ainda não foi pesquisada. Recentemente avaliou-se a ação de acetato de dexametasona (DMA) sobre os vários parâmetros gravimétricos de órgãos alvo nas ratas jovens (Goudochnikov, V. I et al., 2000). No trabalho atual, com intuito da comparação o esquema do mesmo experimento foi reproduzido nas ratas adultas. O glicocorticóide DMA foi injetado aos animais (na faixa do peso corporal 200-220 g) por via subcutânea duas vezes, com intervalo de um dia entre as datas de injeções. Aproximadamente 24 horas após a última injeção a pesagem dos órgãos mostrou que em dose maior (2,0 mg/kg do peso corporal) o DMA causou a diminuição dos pesos absolutos de timo, baço e glândulas supra-renais por 78,5%, 37,0% e 19,0% respectivamente ($P < 0,05$). Foi mostrada também a influência significativa do DMA sobre os pesos secos e relativos (mg/g do peso corporal) dos mesmos órgãos alvo. Em

¹ Apresentado no VIII Encontro Científico da FAMERP (4 a 7 de outubro de 2000, São José do Rio Preto, SP).

² Departamento de Ciências da Saúde, UNIJUÍ, Ijuí – RS

dose menor (0,2 mg/Kg) o DMA apresentou efeitos significativamente menores ($P < 0,05$) sobre o baço e efeitos semelhantes à dose maior sobre o timo e glândulas supra-renais. Não foi revelada a influência do DMA sobre os parâmetros gravimétricos de glândula pituitária ($P > 0,05$). A comparação dos resultados de nosso trabalho recente e do atual mostra que as ratas jovens podem ser mais sensíveis à ação do glicocorticóide. Este fenômeno deve ser estudado em maiores detalhes, mas é importante frisar que anteriormente mostrou-se ainda maior sensibilidade de animais recém-nascidos aos efeitos de glicocorticóides (Goudochnikov, V. I., 1997). Sugere-se que, pelo menos parcialmente, os animais jovens são mais sensíveis aos glicocorticóides por causa do envolvimento hormonal na involução fisiológica do timo neste período do desenvolvimento pós-natal.

Palavras-chave: ensaio gravimétrico; glicocorticóide; desenvolvimento pós-natal.

Gravimetric Alterations of Target Organs Under the Influence of Glucocorticoid in Adult Female Rats'

Abstract: The well known thymolytic effect of glucocorticoids contributes to immunosuppressive action of these drugs. However, possible age dependence was not studied yet, as referred to hormonal influence on thymus and other organs. Recently, we have evaluated the action of dexamethasone acetate (DMA) on various gravimetric parameters of target organs in young rats (Goudochnikov, V.I. et al., 2000). In the present work the scheme of the same experiment was reproduced in adult rats. The glucocorticoid DMA was injected to the animals weighing 200-220 g subcutaneously two times, with the interval of one day between the injection dates. Approximately 24 hours after the last injection the weighing of organs has shown that in higher dose (2.0 mg/Kg body weight) DMA caused the diminution of absolute weights of thymus, spleen and adrenals by 78.5%, 37.0% and 19.0% respectively ($P < 0.05$). We have demonstrated also significant influence of DMA on dry and relative (mg/g BW) weights of the same target organs. In lower dose (0.2 mg/Kg) DMA has exerted the effects that were significantly less expressed ($P < 0.05$) on the spleen, but not less expressed on thymus and adrenals. We were unable to reveal the influence of DMA on gravimetric parameters of pituitary gland ($P > 0.05$). Comparison of the results of our recent work and the study presented here shows that young rats are more sensitive to glucocorticoid action. This phenomenon should be studied in more detail, but it is important to stress that previously we have demonstrated even higher sensitivity of newborn animals to glucocorticoid effects (Goudochnikov, V. I., 1997). We suggest that, at least partially, young animals are more sensitive to glucocorticoids, because of hormonal contribution to physiologic involution of thymus during this period of postnatal development.

Keywords: gravimetric bioassay; glucocorticoid; postnatal development.

Introdução

Anteriormente, mostrou-se que os ratos recém-nascidos foram mais sensíveis ao efeito inibidor de glicocorticóides (GC) sobre o crescimento corporal, do que os ratos pré-púberes. Além disso, nas culturas celulares de glândula pituitária de ratos recém-nascidos os GC inibiram as sínteses de DNA e proteína total bem mais, do que nas culturas de animais adultos (Goudochnikov, V.I., 1997).

De todos os efeitos de GC, a ação timolítica é uma das mais conhecidas e faz parte de influência imunossupressora destes fármacos (Lerner, L. J. et al., 1964; Latta, K. et al., 1994). Porém, a possível dependência da idade para ação timolítica de GC não foi ainda pesquisada. Pouco é conhecido também sobre regulação por GC do baço e de glândulas supra-renais, possivelmente relacionada a idade.

Recentemente, avaliou-se efeitos de GC sobre alguns parâmetros gravimétricos do timo, baço, glândulas supra-renais e glândula pituitária nas ratas jovens (Goudochnikov, V.I. et al., 2000). Portanto, o trabalho atual serviu como a continuação dessa pesquisa recente, com intuito de reproduzir o mesmo esquema experimental nas ratas adultas.

Material e Métodos

Usou-se ratas Wistar adultas (na faixa de peso corporal 200-220 g). O GC acetato de dexametasona (DMA) foi injetado aos animais por via subcutânea duas vezes, com intervalo de um dia entre as datas de injeções. Aproximadamente 24 horas após a última injeção as ratas foram anestesiadas e sacrificadas pelo éter. Os órgãos alvo (timo, baço, glândulas supra-renais e glândula pituitária) foram extraídos e pesados duas vezes, antes e depois da secagem durante 48 horas em estufa a 50°C. Os dados obtidos foram tratados estatisticamente pelo teste “t” de Student.

Resultados

Como mostra a tabela 1, na dose maior (2,0 mg/kg do peso corporal) o DMA causou a inibição drástica do timo, com os graus da diminuição dos pesos absoluto, seco e relativo (mg/g do peso corporal) equivalentes a 59,6 – 78,5%. Os pesos absoluto, seco e relativo do baço sofreram a diminuição sob a influência do DMA na dose de 2,0 mg/kg, com os graus equivalentes a 28,7-37,0% (veja tabela 1).

De acordo com a tabela 2, as glândulas supra-renais mostraram graus de inibição por DMA na dose de 2,0 mg/kg equivalentes a 16,9-25,0% para os pesos absoluto, seco e relativo.

De acordo com as tabelas 1 e 2, na dose menor (0,2 mg/Kg) o DMA não mostrou efeitos significativamente menores sobre os pesos absoluto e seco do timo e sobre os parâmetros gravimétricos de glândulas supra-renais. Entretanto, os efeitos do DMA na dose de 0,2 mg/Kg foram significativamente menores para o peso relativo do timo e para todos os parâmetros gravimétricos do baço.

Como mostra a tabela 2, o DMA nas doses de 0,2 e 2,0 mg/kg não causou as alterações significativas dos parâmetros gravimétricos da glândula pituitária .

Discussão

Recentemente, avaliou-se efeitos do DMA sobre os órgãos alvo de ratas jovens com o peso corporal 100-130 g (Goudochnikov, V.I. et al., 2000). Na forma abreviada, os resultados obtidos neste trabalho recente podem ser descritos de seguinte maneira:

1. Na dose maior (2,0 mg/Kg) o DMA diminuiu os pesos absoluto, seco e relativo do timo por 81,7-87,0%, os do baço por 47,5-63,0% ($P < 0,001$) e os de glândulas supra-renais por 31,9-51,7% ($P < 0,025$).
2. Na dose de 2,0 mg/Kg o DMA causou a inibição significativa ($P < 0,05$) dos pesos absoluto e seco de glândula pituitária por 41,1-57,1%.
3. Na dose menor (0,2 mg/Kg) o DMA mostrou efeitos menores ($P < 0,05$) sobre o timo e baço, mas não efeitos significativamente menores sobre as glândulas supra-renais e glândula pituitária.

A comparação dos efeitos de GC nas ratas jovens e adultas evidencia a redução nos pesos dos órgãos-alvo em ambos trabalhos. No entanto, a magnitude da diminuição constatada foi maior nas ratas jovens.

Conclusão

A comparação dos graus da inibição dos órgãos-alvo por DMA nas ratas jovens e adultas possibilita sugerir que as ratas jovens podem ser mais sensíveis ao GC. Este fenômeno tem a explicação parcial através do possível envolvimento hormonal na involução fisiológica do timo no período peripuberal (Bellamy, D. et al., 1976).

Tabela 1

Os efeitos do glicocorticoide DMA sobre os parâmetros gravimétricos do timo e do baço nas ratas adultas.

Parâmetros	Órgão-alvo	Controle (SF)	DMA (0,2 mg/Kg)	DMA (2,0 mg/Kg)
Peso absoluto (mg)	Timo	342,1 ± 41,8	98,4 ± 10,2 0,1 > P' > 0,05	73,4 ± 6,96 P < 0,001 (-78,5%)
	Baço	347,8 ± 39,7	301,2 ± 18,2 P' < 0,01	219,2 ± 14,2 P < 0,025 (-37,0%)
Peso seco (mg)	Timo	88,7 ± 12,1	36,5 ± 5,23 P' > 0,05	35,8 ± 3,58 P < 0,005 (-59,6%)
	Baço	92,9 ± 11,3	86,4 ± 4,68 P' < 0,01	66,2 ± 3,96 P < 0,05 (-28,7%)
Peso relativo (mg/g do peso corp.)	Timo	1,7 ± 0,211	0,564 ± 0,0572 P' < 0,025	0,375 ± 0,032 P < 0,001 (-77,9%)
	Baço	1,74 ± 0,205	1,72 ± 0,073 P' < 0,001	1,12 ± 0,0492 P < 0,025 (-35,6%)

Obs.: 1) N = 5-6 por grupo;

2) valores de P – em comparação com grupo controle (injeções somente de SF – solução fisiológica);

3) valores de P' – em comparação com grupo do DMA 2 mg/Kg.

Tabela 2

Os efeitos do glicocorticóide DMA sobre os parâmetros gravimétricos de glândulas supra-renais e de glândula pituitária nas ratas adultas.

Parâmetro	Órgãos-Alvo	Controle (SF)	DMA (0,2 mg/kg)	DMA (2 mg/kg)
Peso absoluto (mg)	Glândulas supra-renais	69,0 ± 3,12	55,3 ± 4,54 P' > 0,05	55,9 ± 4,13 P < 0,05 (-19,0%)
	Glândula pituitária	4,75 ± 0,323	4,26 ± 0,28 0,1 > P' > 0,05	5,53 ± 0,505 P > 0,05
Peso seco (mg)	Glândulas supra-renais	28,0 ± 2,06	23,7 ± 1,97 P' > 0,05	21,0 ± 1,72 P < 0,05 (-25,0%)
	Glândula pituitária	1,57 ± 0,26	1,90 ± 0,173 P' > 0,05	1,58 ± 0,294 P > 0,05
Peso relativo (mg/g do peso corporal)	Glândulas supra-renais	0,343 ± 0,0136	0,318 ± 0,0298 P' > 0,05	0,285 ± 0,0159 P < 0,025 (-16,9%)
	Glândula pituitária	0,0237 ± 0,00165	0,0244 ± 0,00139	0,0283 ± 0,00257

Obs.: 1) N = 5-6 por grupo;

2) valores de P – em comparação com grupo controle (injeções somente de SF – solução fisiológica);

3) valores de P' – em comparação com grupo do DMA 2,0 mg/Kg.

Bibliografia

BELLAMY, D.; HINSULL, S. M.; PHILLIPS, J. G. Factors controlling growth and age involution of the rat thymus. *Age & Ageing*, v.5, p.12-19, 1976.

GOUDOCHNIKOV, V. I. Patogênese de retardo do crescimento induzido por glicocorticóides, avaliada nos estudos experimentais, usando animais de laboratório e culturas de células como modelos. *NewsLab*, São Paulo, No.22, p.90-100, 1997.

GOUDOCHNIKOV, V. I.; PETTENON, R.; CASSOL, V. Comparação dos efeitos de glicocorticóide sobre alguns órgãos alvo dos sistemas imune e endócrino nas ratas jovens. In: FARMAPOLIS 2000, Florianópolis, SC. *Caderno de Resumos dos trabalhos científicos*. Florianópolis, SC: SINDFARM, p.41, 2000.

LATTA, K. et al. Effects of deflazacort and cortisone on body growth, thymus weight and gene expression of growth-related proteins in the rat. *European Journal of Endocrinology*, v.131, p.652-657, 1994.

LERNER, L. J. et al. Anti-inflammatory steroids: Potency, duration and modification of activities. *Annals of New York Academy of Sciences*, v.116, p.1071-1077, 1964.

Contato com o autor: viktorig@unijui.tche.br