

Efeitos da Corticosteroidoterapia na Uretra e na Bexiga de Ratas Castradas antes e durante Reposição Estrogênica

Effects of Corticosteroids in the Urethra and Bladder of Castrated Female Rats before and during Estrogen Replacement Therapy

João Batista dos Santos Junior, Manoel João Batista Castello Girão, Manuel de Jesus Simões Marair Gracio Ferreira Sartori, Edmund Chada Baracat, Geraldo Rodrigues de Lima

RESUMO

Objetivo: avaliar os efeitos do uso de corticóides sobre os vasos e o epitélio da bexiga e da uretra de ratas.

Método: utilizaram-se 54 ratas, divididas em 5 grupos: Grupo I - dez ratas castradas; Grupo II - onze ratas castradas que receberam succinato sódico de prednisolona, na dose de 15 mg/kg de peso, por via intraperitoneal durante 26 dias; Grupo III - doze ratas castradas que receberam o mesmo corticosteróide, na mesma dose associado ao 17 beta-estradiol na dose de 10 mg/kg, subcutâneo, nos últimos 5 dias antes de serem sacrificadas; Grupo IV - onze ratas castradas que receberam placebo por 26 dias; Grupo V - dez ratas não-castradas que receberam o mesmo corticosteróide, na dose e duração do grupo II.

Resultados: observou-se na bexiga do grupo castrado que recebeu corticosteróide uma média de 1,8 vasos, número semelhante ao que recebeu corticosteróide e estrogênio, contra 0,8 vasos no grupo com placebo. Já na uretra, identificaram-se 0,7 vaso no grupo com corticosteróide, contra 0,9 vaso do grupo com corticosteróide associado ao estrogênio e 0,4 vaso no grupo placebo. Quanto à mucosa, observou-se que a espessura do epitélio vesical passou de 14,1 mm do grupo placebo para 20,6 mm no que recebeu corticosteróide e para 22,6 mm com corticosteróide e estrogênio. Da mesma maneira, a espessura do epitélio uretral passou de 12,4 mm no grupo controle para 15,1 mm no grupo com corticosteróide e para 16,7 mm com corticosteróide e estrogênio.

Conclusões: a prednisolona, na dose e na duração utilizadas, aumentaram o número de vasos e a espessura do epitélio da bexiga e da uretra.

PALAVRAS-CHAVE: Uretra. Incontinência urinária. Hormonoterapia.

Introdução

As alterações decorrentes da ação de hormônios e de outros fármacos, no trato urinário inferior da mulher têm grande importância. De fato a reposição hormonal na pós-menopausa contribui de modo decisivo no tratamento de diversos distúrbios urinários, dentre eles a incontinência urinária de esforço¹⁻³.

O uso de hormônios na terapêutica da in-

continência urinária na pós-menopausa fundamenta-se em dados embriológicos e na fisiologia do trato genito-urinário⁴. Como se sabe, a genitália feminina e o trato urinário desenvolvem-se a partir de um precursor embriológico comum, o seio urogenital⁵. Portanto, pode-se pressupor que o trato urinário baixo, assim como o genital, sejam sensíveis à ação hormonal.

Sabe-se que os vasos periuretrais são responsáveis por 33% da pressão de fechamento uretral⁶, e que a mucosa uretral desempenha importante papel na continência urinária, pela coaptação da uretra.

Em nosso meio, Endo et al.⁷ em estudo experimental em ratas castradas, observaram aumento da vascularização vesical e periuretral no grupo de animais tratados com estrogênio.

Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - Disciplinas de Ginecologia e de Histologia

Correspondência:

João Batista dos Santos Junior

Rua Loefgreen, 2381/62 - Vila Clementino

04040-033 - São Paulo - SP

e-mail: mjbcg@osite.com.br

Suguita⁸, também avaliou o efeito dos estrogênios em ratas castradas, tendo observado aumento da espessura da mucosa uretral após reposição estrogênica.

Os corticosteróides, por sua vez, são amplamente utilizados na prática clínica pelo seu efeito antiinflamatório. Possuem capacidade de impedir ou suprimir o desenvolvimento de calor, rubor, intumescimento e sensibilidade locais, pelas quais a inflamação é reconhecida. Porém, pouco ou quase nada se sabe a respeito do seu efeito nos tratos urinário e genital, muito menos sobre suas interações com os hormônios sexuais.

Os poucos estudos existentes avaliaram apenas o efeito da dexametasona no crescimento uterino, tendo sido descrito que sua administração bloqueia o aumento do útero induzido pelo estrogênio^{9,10}.

O escasso conhecimento da ação dos corticosteróides no trato urinário inferior, motivou a realização deste estudo.

Material e Métodos

Foram empregadas 54 ratas Wistar EPM -1 adultas e virgens, pesando em média 220 gramas, com idade entre três e quatro meses.

Após um período de uma semana para aclimação no biotério, os animais foram ooforectomizados bilateralmente sob anestesia inalatória. Foram então mantidos no biotério, sem qualquer medicação, em temperatura de 22 graus, sendo alimentados com ração e água por trinta dias.

Após esse período as ratas foram divididas ao acaso em cinco grupos: Grupo I (GI) - 10 ratas castradas; Grupo II (GII) - 11 ratas castradas às quais se administrou succinato sódico de prednisolona, na dose de 15 mg/kg por dia, por via intraperitoneal¹¹, durante 26 dias consecutivos; Grupo III (GIII) -doze ratas castradas tratadas com succinato sódico de prednisolona, da mesma maneira que o grupo II, associado com 17 beta-estradiol, na dose de 10 microgramas/kg por dia, por via subcutânea¹² nos últimos 5 dias antes do sacrifício dos animais; Grupo IV (GIV) - 11 ratas que receberam 0,1 ml do meio de diluição (95% de óleo de milho e 5% de ácido benzílico), por via intraperitoneal (grupo placebo); Grupo V (GV) - 9 ratas não-castradas tratadas da mesma forma que as do grupo II com succinato sódico de prednisolona.

Após 26 dias de medicação os animais foram sacrificados com éter etílico e, através de

incisão abdominal mediana, removeu-se todo o trato urinário baixo, juntamente com a vagina, sendo imediatamente fixados em líquido de Bouin.

Durante o preparo histológico teve-se o cuidado de incluir os fragmentos de tal forma que os cortes fossem perpendiculares ao maior eixo da bexiga e da uretra, com a finalidade de se obterem cortes transversais do epitélio superficial e o maior número de vasos com visão frontal.

Para análise morfométrica foram utilizadas lâminas coradas pelo tricrômio de Masson. A leitura foi realizada em microscópio de luz com ocular de 10 vezes e objetiva de 40 vezes. Empregou-se, para a contagem dos vasos, a técnica do "test point-counting volumetry"¹³, com ocular de integração de 25 pontos. Os campos de leitura, 10 por lamina, foram selecionados por acaso. Os vasos eram incluídos no estudo somente se estivessem localizados nos pontos de intersecção entre as linhas maiores e menores da ocular de integração de Weibwel. Portanto, foram desprezados aqueles que estivessem fora dos pontos. Com este retículo evitou-se a contagem do mesmo vaso mais de uma vez, pois, avaliou-se sempre a relação entre vasos e tecido conjuntivo.

O epitélio foi também medido em sua espessura com o auxílio de uma ocular de medição da marca Zeiss, modelo K8X.

Para análise dos resultados foram aplicados os seguintes testes: análise de variância por postos de Friedman, análise de variância por postos de Kruskal-Wallis e teste de Mann-Whitney^{14,15}. Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados

Os resultados da espessura do epitélio vesical e uretral estão expostos nas Figuras 1 e 2. Já o número de vasos sanguíneos da lamina própria da bexiga e da uretra estão expressos nas Figuras 3 e 4.

Observou-se na bexiga do grupo castrado que recebeu corticosteróide uma média de 1,8 vasos, número semelhante ao que recebeu corticosteróide e estrogênio, contra 0,8 vasos no grupo com placebo (Hcalc. = 33,07*; Hcrit.=7,82). Já na uretra, identificaram-se 0,7 vaso no grupo com corticosteróide, contra 0,9 vaso do grupo com corticosteróide associado ao estrogênio e 0,4 vaso no grupo placebo (Hcalc.= 33,07*; Hcrit.=7,82). * = significativo.

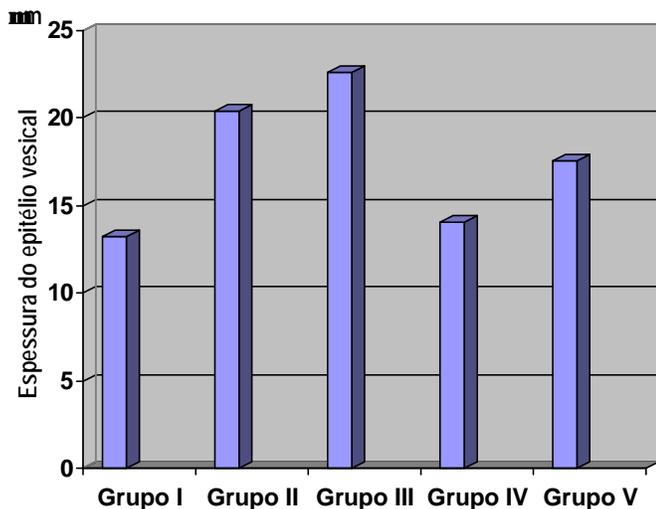


Figura 1 - Médias da espessura do epitélio vesical de ratas (GI: 13,2; GII: 20,4; GIII: 22,6; GIV: 14,1; GV: 17,5), em μm , consoante os vários grupos estudados.

Análise de variância por postos de Kruskal-Wallis (GI x GII x GIII x GIV x GV): Hcalc. = 33,07*; Teste de comparações múltiplas: GI, GIV < GII, GIII; Teste de Mann-Whitney (GII > GV): U calc. = 11,5*; U crit. = 26,0. * = significante.

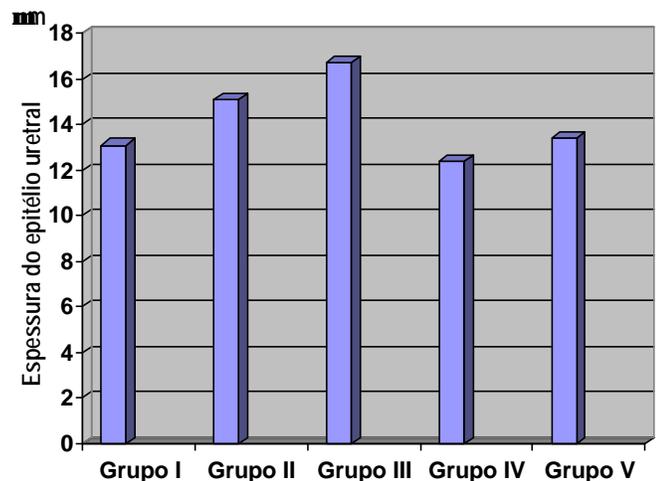


Figura 2 - Médias da espessura do epitélio uretral (GI: 13,1; GII: 15,1; GIII: 16,7; GIV: 12,4; GV: 13,4), em μm .

Análise de variância por postos de Kruskal-Wallis (GI x GII x GIII x GIV x GV): H calc. = 33,07*; Testes de comparações múltiplas: GI, GIV < GII, GIII; Teste de Mann-Whitney (GII > GV): U calc. = 6,0* U crit. = 23,0; * = significante.

Quanto à mucosa, observou-se que a espessura do epitélio vesical passou de 14,1 μm do grupo placebo para 20,6 μm no que recebeu corticóide e para 22,6 μm com corticóide e estrogênio (Hcalc. = 33,07*; Hcrit. = 7,82). Da mesma maneira, a espessura do epitélio uretral passou de 12,4 μm no grupo controle para 15,1 μm no grupo com corticóide e para 16,7 μm com corticóide e estrogênio (Hcalc. = 33,07*; Hcrit. = 7,82). * = significante.

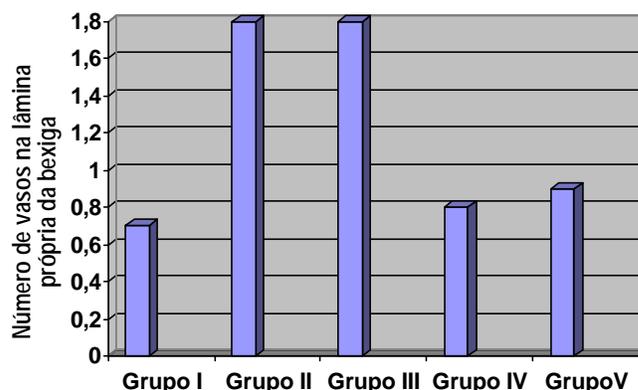


Figura 3 - Média do número de vasos sanguíneos (GI: 0,7; GII: 1,8; GIII: 1,8; GIV: 0,8; GV: 0,9) na lâmina própria da bexiga urinária de ratas.

Análise de variância por postos de Kruskal-Wallis (GI x GII x GIII x GIV x GV): H calc = 33,07*; Teste de comparações múltiplas: GI, GIV < GII, GIII; Teste de Mann-Whitney (GII > GV): U calc = 0*; U crit = 26,0; * = significante.

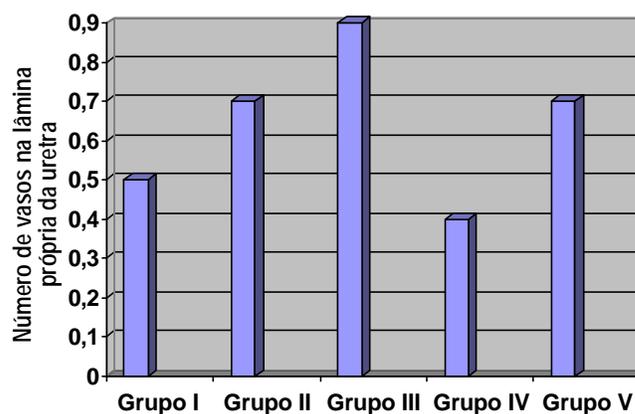


Figura 4 - Média do número de vasos (GI: 0,5; GII: 0,7; GIII: 0,9; GIV: 0,4; GV: 0,7) na lâmina própria da uretra de ratas.

Análise de variância por postos de Kruskal-Wallis (GI x GII x GIII x GIV x GV): H calc = 33,07*; Teste de comparações múltiplas: GI, GIV < GII, GIII; Teste de Mann-Whitney (GII > GV): U calc = 36,0*; U crit = 20,0; * = significante.

Discussão

No último século houve considerável aumento da expectativa de vida das mulheres, as quais passaram a viver mais de um terço de suas vidas após a menopausa. Assim, a mulher fica cada vez mais exposta às conseqüências deletérias do hipoestrogenismo^{16,17}.

O uso de corticosteróides, em especial na pós-menopausa, para o tratamento de diversas doenças é relativamente freqüente, porém não se dispõem até agora de trabalhos que esclareçam a sua real ação no trato urinário baixo.

Desenvolvemos então um modelo experimental que reproduzisse esse quadro. Optamos por realizá-lo em ratas, pelas facilidades inerentes

tes à manipulação destes animais.

Em nosso estudo, o número de ratas variou em consequência das perdas ocorridas, em particular durante o ato operatório ou no pós-operatório imediato, sobretudo pela dificuldade de controlar a dose de anestésico; porém tal fato não influenciou a análise estatística, sendo o tamanho da amostra adequado.

Os tempos escolhidos, trinta dias após a castração para o início da administração dos medicamentos, 26 dias de corticosteróide e 5 dias para a de estrogênios foram suficientes para promover modificações morfológicas no trato urinário de ratas.

Os nossos resultados mostraram haver maior concentração de vasos sangüíneos na lâmina própria da bexiga e da uretra das ratas não-castradas e tratadas com corticosteróide isoladamente, ou naquelas que receberam corticosteróide associado ao estrogênio, do que nas ratas apenas castradas. Isto sugere que tais substâncias poderiam interferir na vascularização desses órgãos. Como se descreveu anteriormente, o estrogênio determina aumento da vascularização periuretral. Os resultados indicam ainda que o uso de corticosteróide isolado ou em associação com estrogênio também interfere nessa vascularização. Deve-se mencionar também que os epitélios da bexiga e da uretra mostraram aumento de espessura nesses dois grupos. O aumento da vascularização e da espessura do epitélio no grupo que recebeu estrogênio estão de acordo com os achados de outros pesquisadores^{7,8}.

Extrapolando esses resultados para a espécie humana, podemos pressupor que o uso de corticosteróide em pacientes na pós-menopausa sob terapia de reposição hormonal, ou não, pode contribuir para a melhora dos sintomas urinários decorrentes do hipoestrogenismo.

SUMMARY

Purpose: *the effects of corticosteroids on the female urinary tract are not well understood, specially in climacteric women with or without estrogen replacement therapy. We studied the effects of corticosteroids on the blood vessels and epithelium of the bladder and urethra of female rats.*

Method: *fifty-four female rats were used, divided into five groups. Group I - ten castrated female rats; Group II - eleven castrated female rats which received*

intraperitoneally 15 mg/kg weight prednisolone, for 26 days; Group III - twelve castrated female rats which received the same amount of corticosteroid, during the same time, and subcutaneously 10 mg/kg 17 beta-estradiol, in the last five days before they were sacrificed; Group IV - eleven castrated rats which received placebo for 26 days; and Group V - no castrated female rats which received the same dose of corticosteroid during the same time as in Group II.

Results: *we observed an average of 1.8 vessels in the bladder of the castrated group which received corticosteroid, a similar number to that of those which received corticosteroid and estrogen, compared with 0.8 vessel in the placebo group. Regarding the urethra, 0.7 vessel was observed in the group which received corticosteroid, as compared with 0.9 vessel in the group treated with corticosteroid associated with estrogen and 0.4 in the placebo group. Regarding the mucous membrane, the vesical epithelium thickness of 14.1 mm in the placebo group increased to 20.6 mm in that with corticosteroid and to 22.6 mm in that with corticosteroid plus estrogen. The urethral epithelium thickness of 12.4 mm in the placebo group increased to 15.1 mm in the group with corticosteroid and to 16.7 mm in that with corticosteroid plus estrogen.*

Conclusion: *corticosteroids significantly increased the vascularization and the thickness of the vesical and urethral epithelia of castrated female rats.*

KEY WORDS: *Urethra. Hormone therapy. Urinary incontinence.*

Referências

1. Siegel I, Zelinger BB, Kanter AE. Estrogen therapy for urogenital conditions in the aged. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84:505-7.
2. Molander U, Milsom I, Ekelund P, Arvidsson L, Eriksson O. A health care program for the investigation and treatment of elderly women with urinary incontinence and related urogenital symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70:137-42.
3. Sartori MGF, Baracat EC, Girao MJBC, Goncalves WJ, Sartori JP, Rodrigues de Lima G. Menopausal genuine stress urinary incontinence treated with conjugated estrogens plus progestogens. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49:165-9.
4. Wein AJ. Pharmacologic treatment of incontinence. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38:317-25.
5. DeLancey JOL. Anatomy of the female bladder and urethra. In: Ostergard DR, Bent AE, editors. *Urogynecology and Urodynamics: theory and practice*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p.3-30.

6. Rud T, Andersson KE, Asmussen M, Hunting A, Ulmsten U. Factors maintaining the intraurethral pressure in women. *Invest Urol* 1980; 17:343-7.
7. Endo RM, Girão MJBC, Sartori MGF, Simões MJ, Baracat EC, Rodrigues de Lima G. Effect of estrogen-progestogen hormonal replacement therapy on periurethral and bladder vessels. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; 11:120-3.
8. Suguita MA. Estudo morfológico e morfométrico das mucosas vesical e uretral de ratas castradas durante reposição estrogênica e/ou progesteracional [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997.
9. Markaverich B, Upchurch S, Clarck JH. Progesterone and dexamethasone antagonism of uterine growth: a role for a second nuclear binding site for estradiol in estrogen action. *J Steroid Biochem* 1981; 14:125-32.
10. Bigsby RM, Cunha GR. Progesterone and dexamethasone inhibition of uterine epithelial proliferation in two models of estrogen-independent growth. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:646-50.
11. Nettelbladt O, Tengblad A, Hallgren R. High-dose corticosteroids during bleomycin-induced alveolitis in the rat do not suppress the accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in lung tissue. *Eur Respir J* 1990; 3:421-8.
12. Wronski TJ, Yen F, Qi H, Dann LM. Parathyroid hormone is more effective than estrogen or bisphosphonates for restoration of lost bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1993; 132:823-31.
13. Weibel RR, Kistler GS, Scherle WF. Practical stereological methods for morphometrical cytology. *J Cell Biol* 1966; 30:23-38.
14. Siegel S. *Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta*. 1ª ed. Mexico: Editorial Trillas; 1975. p.143-55.
15. Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric statistical methods*. 1st ed. New York: John Wiley & Sons; 1973. p.503.
16. Rodrigues de Lima G, Gomes Pinto W, Amoroso SJG, Vasserman J. Considerações sobre a síndrome do climatério. *Rev Bras Clin Terap* 1981; 10:360-78.
17. Baracat EC, Haidar MA, Rodrigues de Lima G. Síndrome do climatério. *Ars Curandi* 1989; 22:26-31.

COMUNICADO AOS ASSOCIADOS E LEITORES

FEBRASGO na Internet

Para informações e consultas temos à disposição quatro endereços eletrônicos:

febrasgopresiden@uol.com.br
secretaria_executiva@febrasgo.org.br
publicacoes@febrasgo.org.br
togo_habilitacao@febrasgo.org.br

Home page: www.febrasgo.org.br