

# ESTUDO DA INFLUÊNCIA DOS CORTICOSTERÓIDES NO TECIDO MUSCULAR LISO DAS TRAQUÉIAS DE COELHOS ALBINOS

**Márcio Katsumi Nunes Kato<sup>1</sup>, Paula Silvéria Modesto Oliveira<sup>2</sup>, Dáccio Castilho Gitti<sup>2</sup>, Ana Maria Pires Soubhia<sup>3</sup>, Célio Anderson Silva Júnior<sup>4</sup>, Irene Raimundo dos Santos Silva<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>UNIVAP/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento - IP&D/LSMR, Av. Shishima Hifumi, 2911, 12244-000, São José dos Campos, SP

<sup>2</sup>Academia de musculação Saúde e Forma, Av. Bento Alves Natel, 668, CEP: 15360-000, Sud Mennucci, SP.

<sup>3</sup>UNESP/Universidade Estadual Paulista - Departamento de Patologia, Rua: José Bonifácio, 1193, 16015-050, Araçatuba, SP.

<sup>4</sup>FUNEC/Faculdades Integradas de Santa Fé do Sul, Setor de Pneumologia, Av. Mangará, 477 15775-000, Santa Fé do Sul, SP.

mkato@univap.br; paula.mfisio@homail.com; dacgitti@hotmail.com; Irenerai@bol.com.br;

**Resumo-** Foram estudados os efeitos do corticóide solumedrol-500gr (Metilprednisolona) na traquéia de coelhos albinos, adultos, da raça Nova Zelândia. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos potenciais desta substância no tecido epitelial da traquéia de coelhos albinos por meio de um estudo histopatológico. Os animais foram divididos em dois grupos. Dois coelhos do grupo experimental (E) receberam por via subcutânea 2 mg/kg/dia de solumedrol-500gr diluída em solução salina. Os dois coelhos do grupo controle (C) receberam também de modo subcutâneos volumes proporcionais de solução salina. Após 21 dias, os animais foram sacrificados e suas traquéias foram submetidas à análise histopatológica, realizada pela coloração de hematoxilina e eosina. As fotos dos cortes histopatológicos foram feitas em microscópio da LEICA modelo DMLB com objetiva de 20X que multiplicadas por 10X das oculares somariam 200X de aumento. Conclui-se ao término deste estudo que os animais tratados com corticóides não mostraram diferenças fisiopatológicas do tecido muscular liso. Apenas o que se observou foi uma diminuição do número de células caliciformes no tecido epitelial das traquéias dos animais tratados com corticóides.

**Palavras-chave:** Metilprednisolona, corticóides, traquéia, histopatológicos.

**Área do Conhecimento:** Ciência da Saúde.

## Introdução

O sistema respiratório compreende o aparelho respiratório superior (nariz e fossas nasais), as vias aéreas (nasofaringe, laringe e traquéia), e finalmente os pulmões (brônquios, bronquíolos e alvéolos).

As principais doenças das vias aéreas e dos pulmões são causadas por inflamações e infecções. A exposição a agentes ambientais tem também um importante papel na etiologia das doenças respiratórias, especialmente o tabagismo e a exposição ocupacional a poeira. Uma consequência da doença grave do sistema é a dificuldade de oxigenação do sangue, resultando em insuficiência respiratória (Stevens & Lowe, 1998: 159).

Atualmente a corticoterapia prolongada é indicada em inúmeras condições, tais como tratamento de câncer, artropatias e na manutenção de imunossupressão de pacientes transplantados de órgãos. Uma outra condição em que a corticoterapia pode vir a ser usada em altas doses ou por tempo prolongado é na presença de

patologias pulmonares agudas e crônicas, tais como: doença pulmonar obstrutiva (DPOC), doenças intersticiais pulmonares e asma grave (Rang, Dale, Ritter, 2001).

O objetivo deste trabalho foi o de realizar uma análise qualitativa através de microscopia no tecido epitelial de revestimento de traquéias submetidas à ação de corticoterapia, a fim de observar se estes sofrem alterações anatomopatológicas, quando comparado ao grupo controle.

## Metodologia

Nesse experimento foram estudadas as influências da corticoterapia nas estruturas do epitélio de revestimento da traquéia de coelhos albinos, adultos, da raça Nova Zelândia. Esses animais foram provenientes de vários criadouros da região de Santa Fé do Sul/SP e posteriormente foram mantidos em lugares adequados similar ao seu habitat.

Dos 13 animais mantidos em gaiolas, 8 obitaram, 1 foi utilizado como estudo piloto e os 4

restantes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos. Cada grupo foi composto por 2 coelhos. Ao grupo experimental, administrou-se no período matutino, 2mg/kg/dia de corticóide (solumedrol-500 gr) via subcutânea na parte interna da coxa, com seringas de 1 cc. As aplicações foram administradas alternando-se os membros inferiores dos animais diariamente, durante 21 dias. Ao grupo controle também composto por 2 coelhos, foi administrada solução salina (solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%) com os mesmos procedimentos e na mesma proporção. A dosagem de medicação foi de 2 mg/kg/dia com correção das doses, realizadas nas 2ª, 4ª e 6ª feiras. Nestes dias os animais foram pesados um a um e nova dose foi calculada para o tratamento. Para pesar os animais foi utilizada uma balança Sunrise com capacidade de 5 kg. Os animais receberam alimentação e água à vontade durante todo o experimento até o 21º dia. No 22º dia após o início da administração do medicamento, os animais de ambos os grupos foram sacrificados, utilizando-se doses letais do anestésico Dopalen (50mg) e Rompun (10mg), de modo intramuscular, até provocar parada cardiorespiratória. Em seguida procedeu-se a extração da traquéia, realizando uma incisão na caixa torácica. Posteriormente, o esterno foi retirado, facilitando assim, a visualização da traquéia e permitindo uma análise macroscópica das vísceras dos animais. A traquéia foi seccionada proximalmente em sua junção com a cartilagem cricóide através da incisão realizada no ligamento cricotraqueal, e distalmente, no último anel cartilaginoso que antecede a Carina. Durante todo o procedimento cirúrgico a traquéia foi irrigada com soro fisiológico para evitar a sua desidratação.



Figura 1-Incisão e retirada das traquéias dos animais para análises histopatológicas.

Após a extração da traquéia, as mesmas foram fixadas em formol a 10% por 3 dias. A seguir foi retirado um pedaço do tecido traqueal entre os anéis cartilagosos, e as peças foram lavadas, diafanizadas, incluídas em parafina, cortadas com 6 micrômetros de espessura e coradas em

hematoxilina e eosina para análise microscópica dos tecidos. Na extração da traquéia, utilizaram-se materiais cirúrgicos, tais como: pinças, bisturis, tesouras, gases, entre outros. Posteriormente foi feita uma análise histopatológica das lâminas em um microscópio da LEICA, modelo DMLB com um aumento de 200X (vezes) e com uma coloração a base de eosina e hematoxilina.

## Resultados

Foram estudados 4 coelhos, dos quais 2 compuseram o grupo controle e 2 o grupo experimental. A análise histopatológica, realizada pela coloração de Hematoxilina e Eosina, dos animais tratados com corticóides não mostrou diferenças significativas quando comparados aos animais do grupo que receberam solução salina. Apenas o que se observou foi uma diminuição do número de células calciformes no epitélio dos animais tratados com corticóides.

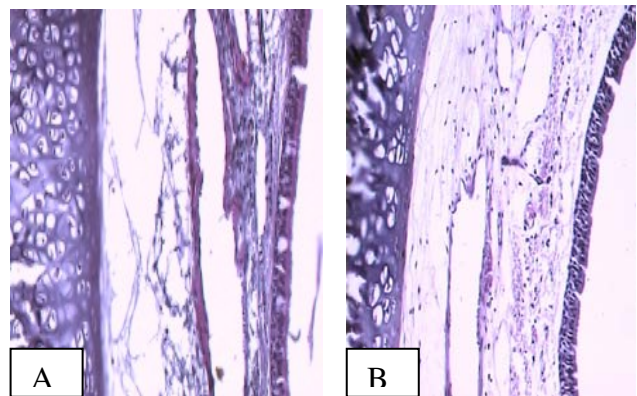


Figura 2-Tecido epitelial de revestimento da traquéia submetida à ação de solução salina (A) e corticoterapia (B) corado com Hematoxilina e Eosina e ampliado em 200X (vezes).

## Discussão

Os corticóides são indicados no tratamento ou prevenção de patologias com processos inflamatórios graves, seja ela, no estágio agudo ou crônico. O uso dos corticóides no tratamento deste processo inflamatório poderá ou não, levar a lesão do tecido epitelial de revestimento da traquéia e esse fator associado à intubação, poderá ou não, antecipar essa lesão e levar ao acúmulo de secreções. Encontra-se na literatura poucos estudos sobre alterações do epitélio de revestimento induzidas por corticóides em nenhum tipo de órgão, porém, este trabalho justificou-se porque caso houvesse comprovação de que o corticóide induzisse a fragilidade ou não do tecido epitelial do revestimento traqueal.

Segundo Gilman (1991) o stress leva a alterações da produção de cortisol, o corticóide

endógeno do organismo, sendo assim, a fim de evitar o stress dos animais, ao provirem dos criadouros, os mesmos foram mantidos em cativeiros por 2 meses até que se habituasse ao seu novo habitat. Ainda para manter o grupo controle e o grupo experimental nas mesmas condições de stress, foi aplicada solução salina no grupo controle somente para que este fosse submetido ao stress provocado pela picada diária da agulha, tanto quanto grupo experimental. Veio dos criadouros um total de 13 animais. Destes, obitaram 8 por causas diversas. A dosagem de 2 mg/kg/dia, por um período de 21 dias, foi determinada baseando-se nos trabalhos de Silva (2002), Silva (2003) e Silva Jr. (2003), que ao utilizar coelhos albinos a fim de investigar as alterações causadas em diversos órgãos pelo corticóide, relataram que os animais adoeciam e cursavam para o óbito quando utilizava-se doses maiores de corticóides, ou tratamento por mais de 21 dias. Sendo assim pode-se afirmar que este tempo e estas doses são bastante altos para estes animais.

Na visualização macroscópica dos órgãos dos animais, observou-se que os pertencentes ao grupo experimental apresentavam uma proeminente hepatomegalia quando comparado com os animais do grupo controle. Abbinante Nissen, Simpson & Leikauf (1995) realizaram um trabalho para comparar as ações antiinflamatórias dos corticóides entre si. Eles estudaram o Fluticasone, o Triamcinolone, a Dexametasona, a Metilprednisolona e a Hidrocortisona e concluíram que a ordem de produção de SLPI diminuía gradualmente nesta ordem.

Estruturalmente a traquéia é constituída por uma camada mucosa, onde podemos encontrar um epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado e uma lâmina própria e na submucosa uma camada de músculo liso com peças cartilaginosas e mais periféricamente a camada adventícia. A análise histológica realizada pela coloração de Hematoxilina e Eosina dos animais tratados com corticóides não mostrou diferenças significativas quando comparadas ao dos animais do grupo que receberam solução salina. Apenas o que se observou foi uma diminuição do número de células caliciformes no epitélio dos animais tratados com corticóides, porém não existe dados suficientes da literatura que possam explicar esta diminuição. O que se pode inferir é que se realmente os corticóides reduzem as células caliciformes, a produção mucosa deste epitélio pode estar prejudicada. Talas et al. (2002) relataram que a administração diária de Dexametasona, durante uma semana prejudica de uma maneira dose dependente o processo curativo das células do epitélio traqueal, no entanto, estes autores utilizaram doses bem maiores que as dessa pesquisa e animais experimentais de espécimes

diferentes dos utilizados no nosso trabalho. Em síntese não foram encontradas em nosso trabalho alterações significativas dos tecidos histopatológicos quando comparado ao grupo experimental e controle. Estes achados vêm de encontro àqueles relatados por Silva (2002) que ao estudar histopatologicamente alterações causadas por corticóides em musculatura estriada em coelhos albinos, também não achou diferenças significativas entre os grupos estudados. Silva (2003) encontrou um leve aumento da vascularização do tecido traqueal que envolvia as cartilagens dessa estrutura em animais que foram submetidos à administração de corticosteróides por tempo prolongado e em altas doses. No entanto, neste trabalho não se encontrou esta alteração.

### Conclusão

Pôde-se concluir que ao término deste estudo, que a administração prolongada de corticosteróides sistêmicos em altas doses, por vinte e um dias, não cursam com alterações morfológicas significativas do tecido epitelial de revestimento das traquéias de coelhos albinos.

### Referências

- ABBINANTE NISSEN JM; SIMPSON LG; LEIKAUF GD. Corticosteroids increase secretory leukocyte protease inhibitor transcript levels in airway epithelial cells. *Am Journal physiol*; 268, 1995.
- GILMAN, A.G. et al. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; Farmacologia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- SILVA, E.C.; Aspectos biomecânicos musculares relacionados à administração experimental de corticosteróides sistêmico. 2002. Dissertação de mestrado em bioengenharia – Escola de engenharia de São Carlos e faculdade de medicina de Ribeirão Preto – USP.
- SILVA JUNIOR, C.A.; Avaliação das propriedades mecânicas de ossos de coelhas submetidas à administração de glicocorticóides. Ribeirão Preto: Faculdade de medicina de Ribeirão Preto – USP, 2003. Dissertação de mestrado em bioengenharia.
- SILVA, I.R.S.; Influências dos corticosteróides nas propriedades biomecânicas da traquéia de coelhas albinas. Ribeirão Preto: Faculdade de

medicina de Ribeirão - USP, 2003. Dissertação de mestrado em bioengenharia.

- STEVENS, A.; LOWE, J.; Patologia. 2ª ed. São Paulo: Manole, 1998.

- TALAS DU; NAYCI A; ATIS S.; POLAT A.; COMELEKOGU U.; BAGDATOGLU C.; RENDA N. The effects of corticosteroids on the healing of tracheal anastomoses in a rat model. Pharmacol Res; 299-304, 2002.