

Parâmetros antropométricos de camundongos machos submetidos à estresse gestacional materno

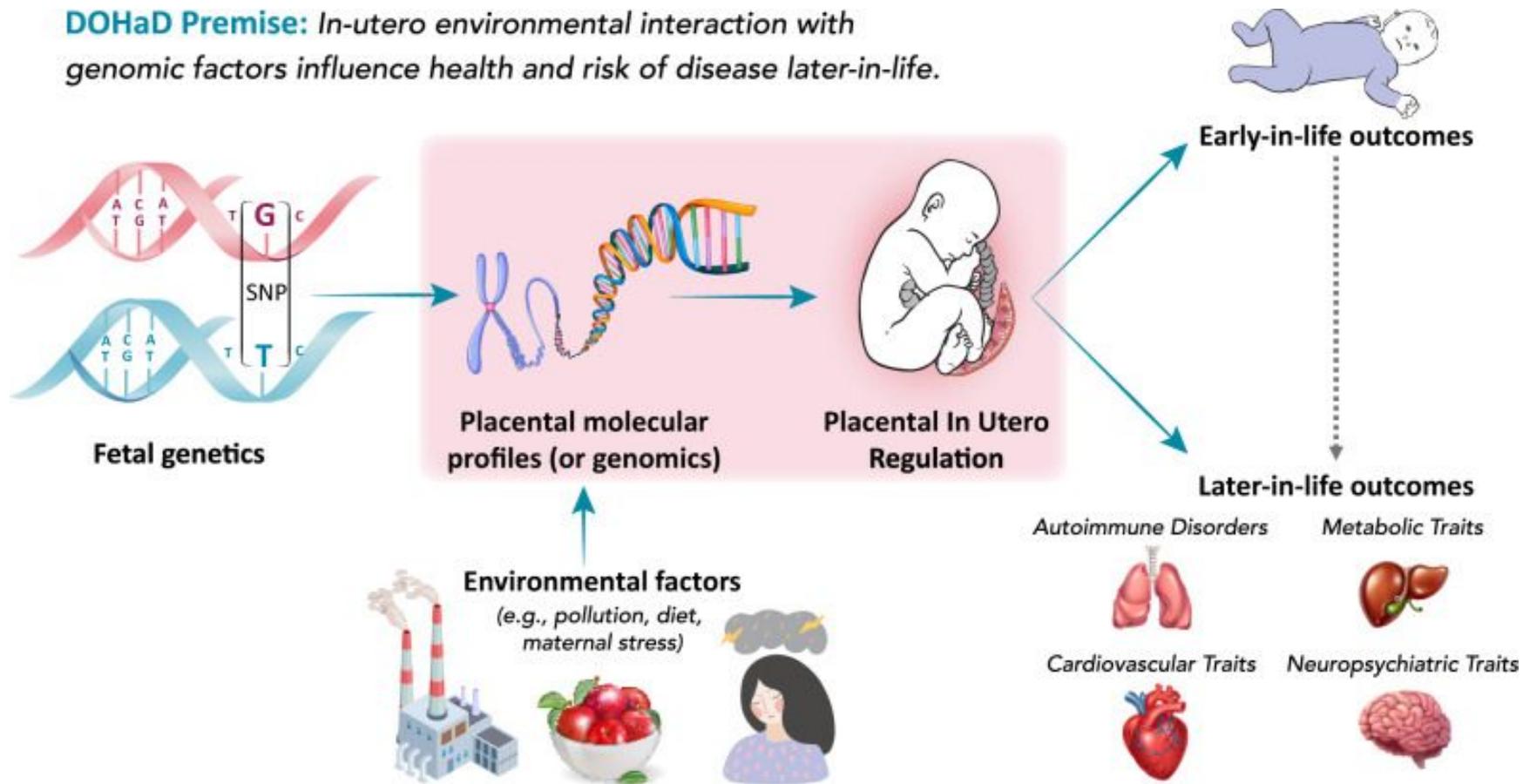
Nome do Autor¹ Eduarda Vitta de Mello; nome do(s) **coautores**: Gabriela Leme Lamana², Isabele Cristina Gobo Tibiriçá², Vinicius Schiavinatto Mariano²; nome do(s) **orientador(es)**³: Professor Dr. José Antônio Rocha Gontinjo³; Prof. Dra^o Patrícia Aline Boer³. 1. Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade São Francisco; 2. Alunos da pós graduação da Universidade Estadual de Campinas; 3. Docentes da Universidade Estadual de Campinas



INTRODUÇÃO

Figura 1 - Conceito de Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)

DOHaD Premise: *In-utero environmental interaction with genomic factors influence health and risk of disease later-in-life.*



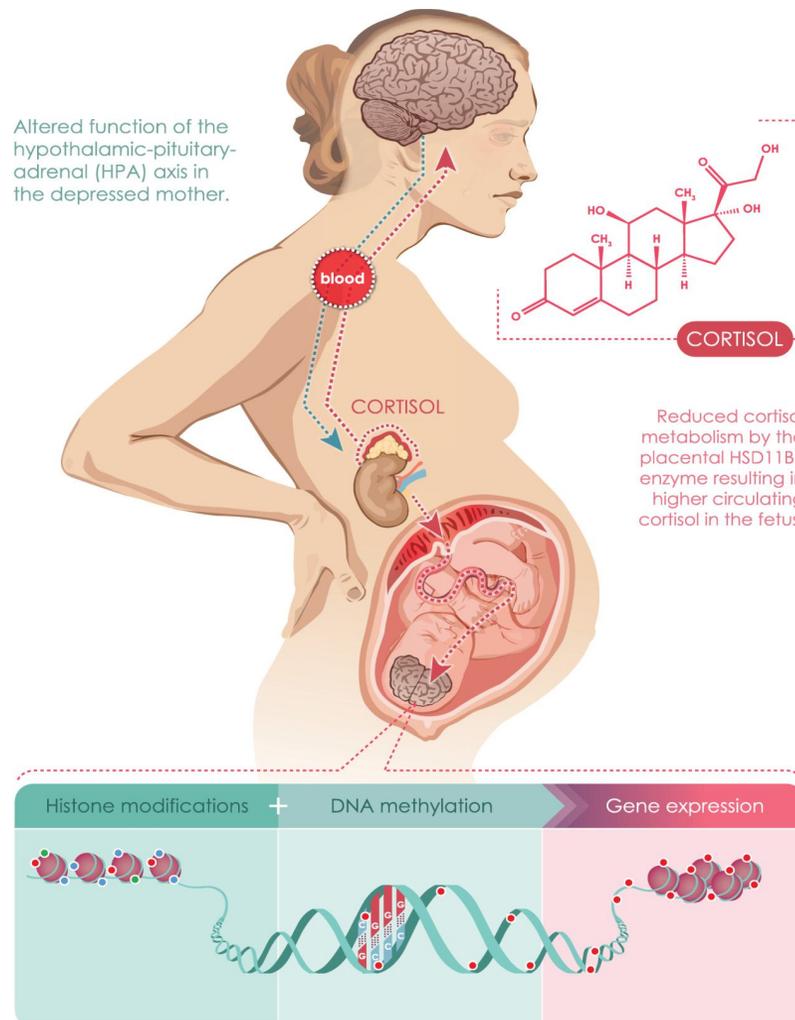
Fonte: Bhattacharya A, Freedman AN, Avula V, Harris R, Liu W, Pan C, Lusi AJ, Joseph RM, Smeester L, Hartwell HJ, Kuban KCK, Marsit CJ, Li Y, O'Shea TM, Fry RC, Santos HP Jr. Placental genomics mediates genetic associations with complex health traits and disease. Nat Commun. 2022



INTRODUÇÃO



Figura 2 - alteração do eixo HPA com aumento do cortisol e diminuição da enzima 11 Beta-HSD-2



Fonte: Szyf, M. Epigenetic Alterations and Prenatal Maternal Depression. Birth Defects Res. 2017

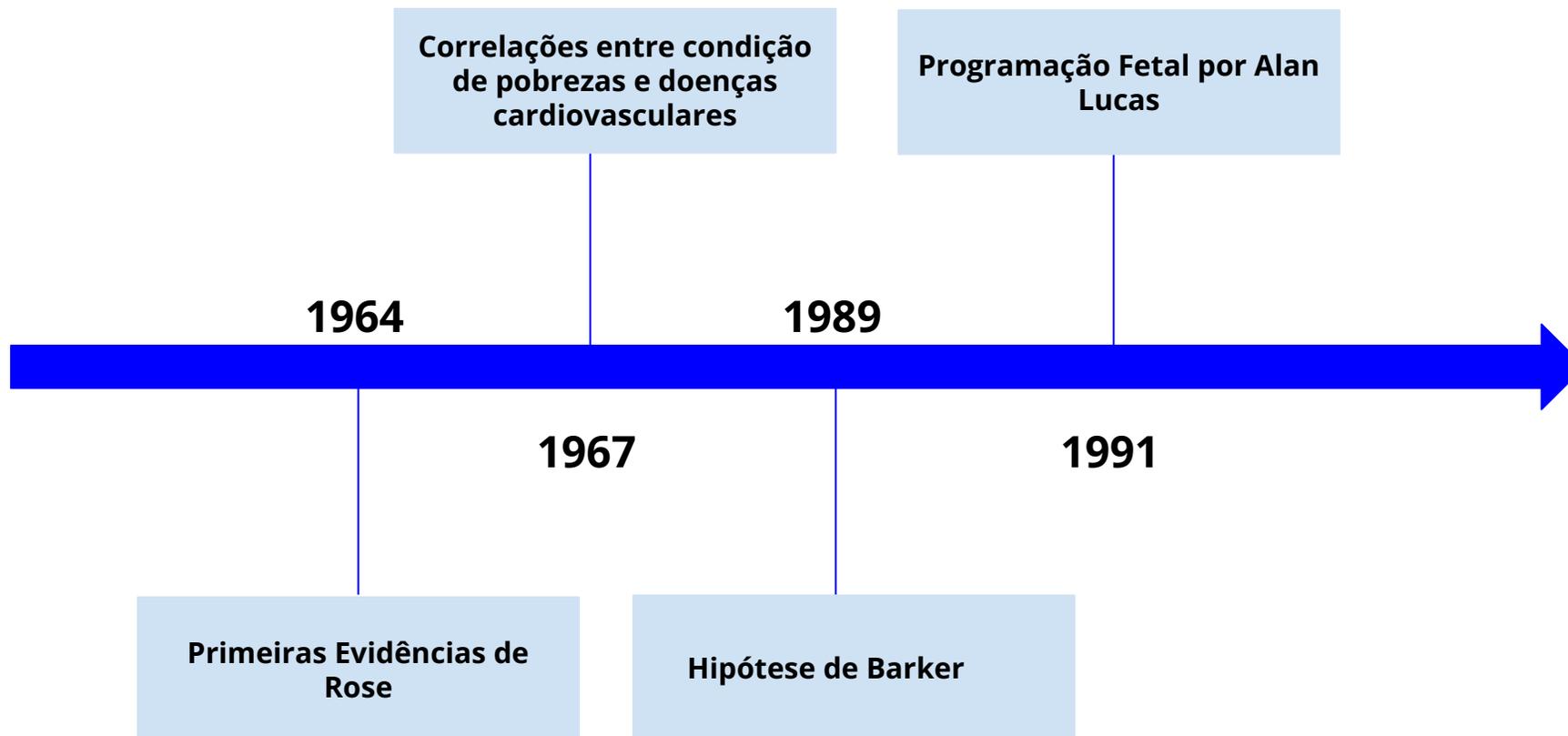


INTRODUÇÃO



UNICAMP

Figura 3 - Linha do tempo



Fonte: elaboração própria.



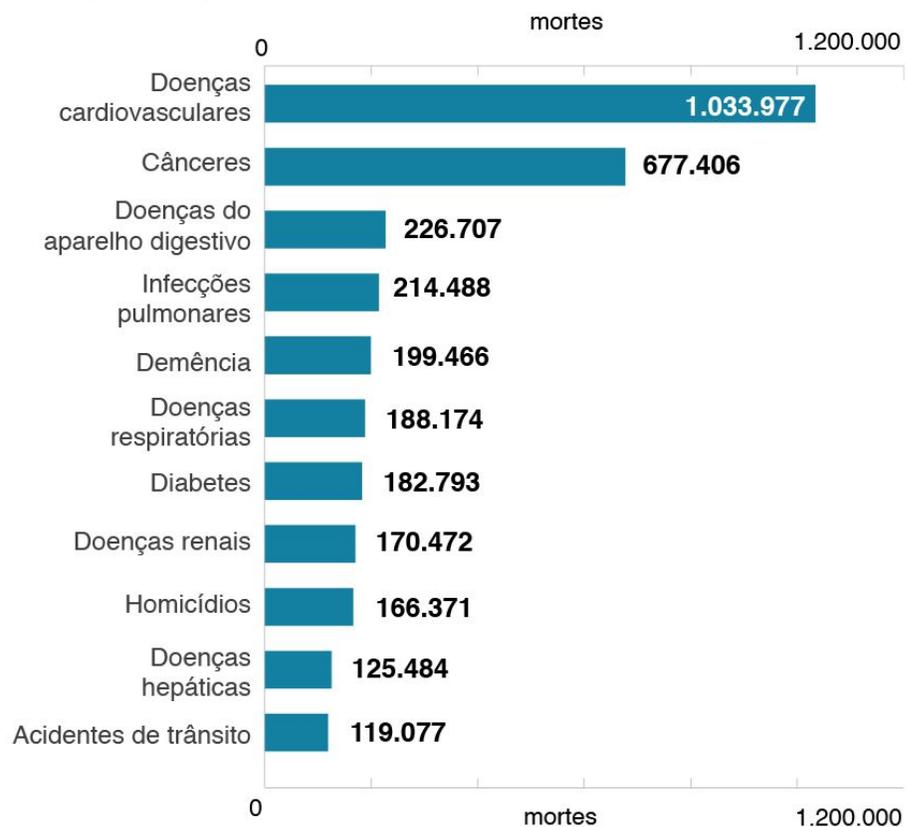
INTRODUÇÃO



Gráfico 1: Principais causas de morte na América Latina (mortes por ano, 2017)

Principais causas de morte na América Latina

Mortes por ano, 2017



Fonte: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-52593837>, extraído em 28 de agosto de 2023.



OBJETIVOS



Objetivos associados à ratos machos, cujas mães foram submetidas ao estresse na gestação:

OBJETIVOS GERAIS

- Investigação do número de néfrons;
- Da expressão global de proteínas renais;
- Ocorrência da hipertensão arterial na prole de machos, cujas mães foram submetidas ao protocolo de estresse crônico moderado durante a gestação.
- Investigação antropométricas do peso, tamanho da tíbia, percentual de gordura e peso do rim

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- O número de néfrons no 54^a dia de vida;
- Expressão global de proteínas renais no 54^a dia de vida;
- A pressão arterial da 8^a até a 24^a semana de vida.



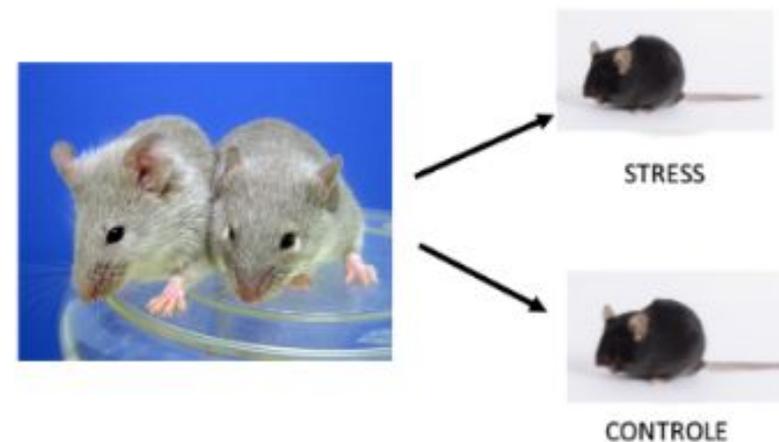
METODOLOGIA



PROTOCOLO STRESS

- 1º dia: Luzes acesas durante a noite;
- 2º dia: 3 horas em gaiola sem maravalha;
- 3º dia: Estresse de caixa inclinada (45° por 7 horas
- 4º dia: Estresse de restrição alimentar (24 horas);
- 5º dia: Estresse de restrição hídrica (24 horas);
- 6º dia: Estresse de caixa molhada (200 ml de água na maravalha por 8 horas)
- 7º dia: Estresse sonoro (1500Hz, 92dB por 1 hora);
- 8º dia: Estresse de sacudir (30 min);
- 9º dia: Estresse de contenção (4 horas));
- 10º dia: Estresse de nado forçado (1 hora em água de 31°C);
- 11º dia: Luzes acesas durante a noite;
- 12º dia: Estresse de restrição alimentar (24 horas);
- 13º dia: Estresse de restrição hídrica (24 horas);

Figura 4: Ilustração da composição dos grupos



Fonte: elaboração própria



METODOLOGIA



Figura 5: Ilustração da coleta com perfusão, realizada com paraformaldeído e da coleta à fresco



Fonte: Elaboração própria



METODOLOGIA



- Teste t de Student, teste de rank ou ANOVA com post-hoc de Bonferroni quando apropriado para as comparações. Em todos os testes o nível de significância adotado foi de 5% ($P < 0.05$).



ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS



- Projeto aprovado pela Comissão Ética no uso de animais (Ceua) - Protocolo 5788-1/2021
- Esse trabalho tem apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). O ano, número e dígito do processo são: 2023/00559-0

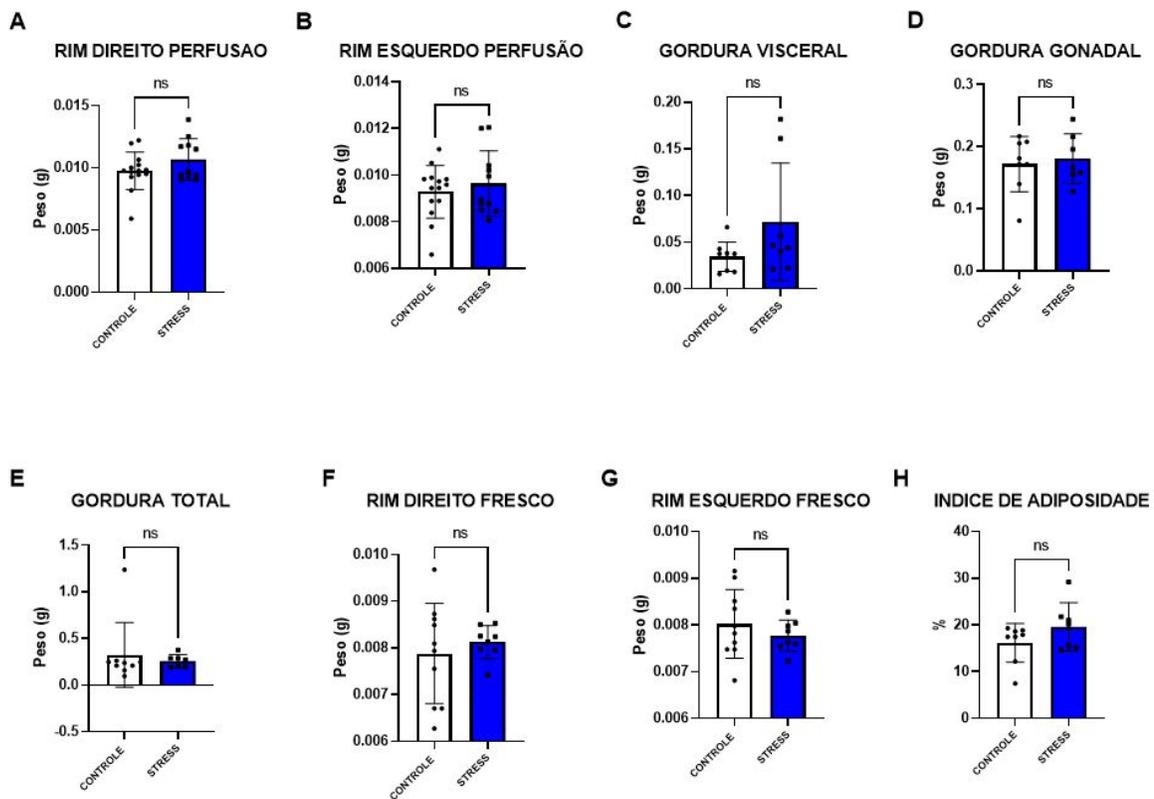
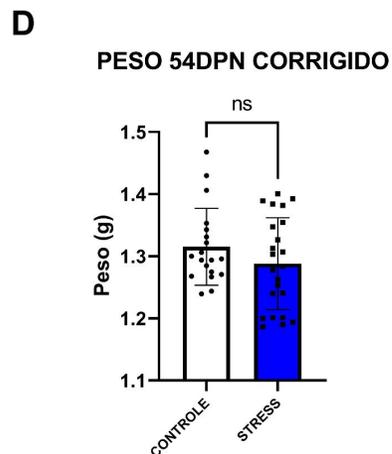
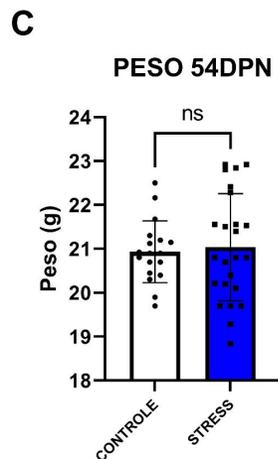
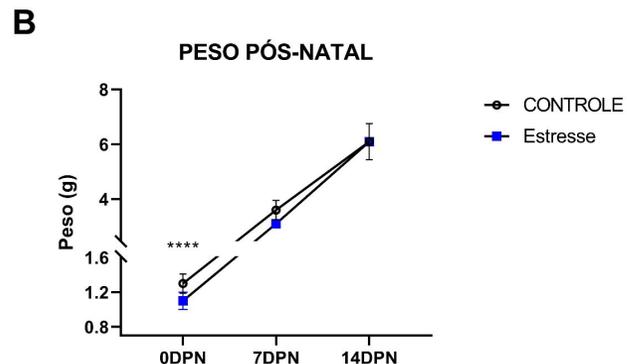
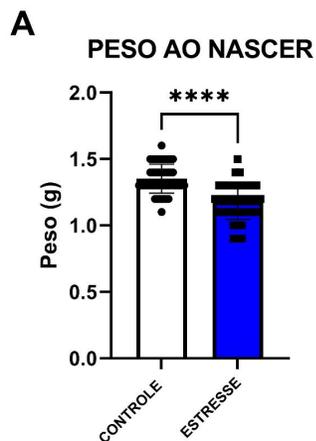


Gráfico 2: elaboração própria, obtidos pelo Graph Prism 8.0.2. Observa-se a comparação entre tratado e controle do: A) rim direito perfundido; B) Rins esquerdos perfundidos; C) Gordura visceral; D) Gordura Visceral; D) Gordura gonadal; E) Gordura total; F) Rim direito a fresco; G) Rim esquerdo a fresco; H) Índice de adiposidade

- Os itens A, B, D e H não foram significativos
- **A gordura visceral** (Item C) obteve valor significativos, com grupo controle (n=8) e tratado (n=7), com média do controle de 0,1721 e estresse de 0,1806. A diferença entre as médias foi de $0,008496 \pm 0,02194$ e a diferença entre elas foi de $-0,03891$ to $0,05590$.
- **O peso do rim direito e esquerdo da coleta a fresco**, corrigido pela tibia, (item F e G) foram valores significativos com grupo controle (n=10) com média 0,007877 e grupo estresse (n=8) com média 0,008125. A diferença entre as médias e o intervalo de confiança foram $0,0002480 \pm 0,0003984$, - $0,0005966$ para $0,001093$, respectivamente.
- **A gordura total** (item E) obteve um valor significativo com $p=0,0008$; com grupo controle (n=7) com média 0,3230 e grupo estresse com média 0,2596. A diferença entre as médias foi de $-0,06345 \pm 0,1341$, o intervalo de confiança foi $-0,3510$ to $0,2241$



RESULTADOS



- **Peso ao nascer** com diferença significativa ($p=0,0001$), (item A), com uma média de 1,352 no grupo controle e 1,180 no grupo estresse. A diferença entre as médias foi de $-0,1714 \pm 0,02548$ com um intervalo de confiança de $-0,2220$ para $-0,1208$ sendo analisados um **n= 52 no grupo controle e 41 no grupo estresse**.

- Foram analisados ainda, uma diferença insignificante no 7º DPN e no 14º DPN (item B), e no 54 DPN (item D); mas evidenciamos um crescimento **catch-up na 14ª semana** (Item B). O peso dos animais nos dias da coleta (54 DPN) não teve um valor significativo

Gráfico 3: elaboração própria, obtidos pelo Graph Prism 8.0.2; Observa-se a comparação do grupo tratado e do grupo controle do A) Peso ao nascer 0 dias pós natal (0DPN); B) 0 DPN, 7 DPN e 14 DPN; C) Peso no 54º DPN e D) Peso 54DPN corrigido pelo tamanho da tíbia.



DISCUSSÃO



Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study

[J G Eriksson](#), senior researcher,^a [T Forsén](#), research fellow,^a [J Tuomilehto](#), professor,^a [P D Winter](#), computing manager,^b [C Osmond](#), statistician,^b and [D J P Barker](#), director^b

Results

Death from coronary heart disease was associated with low birth weight and, more strongly, with a low ponderal index at birth. Men who died from coronary heart disease had an above average body mass index at all ages from 7 to 15 years. In a simultaneous regression the hazard ratio for death from the disease increased by 14% (95% confidence interval 8% to 19%; $P < 0.0001$) for each unit (kg/m^3) decrease in ponderal index at birth and by 22% (10% to 36%; $P = 0.0001$) for each unit (kg/m^2) increase in body mass index at 11 years of age. Body mass index in childhood was strongly related to maternal body mass index, which in turn was related to coronary heart disease. The extent of crowding in the home during childhood, although related to body mass index in childhood, was not related to later coronary heart disease.

Conclusion

The highest death rates from coronary heart disease occurred in boys who were thin at birth but whose weight caught up so that they had an average or above average body mass from the age of 7 years. Death from coronary heart disease may be a consequence of poor prenatal nutrition followed by improved postnatal nutrition.

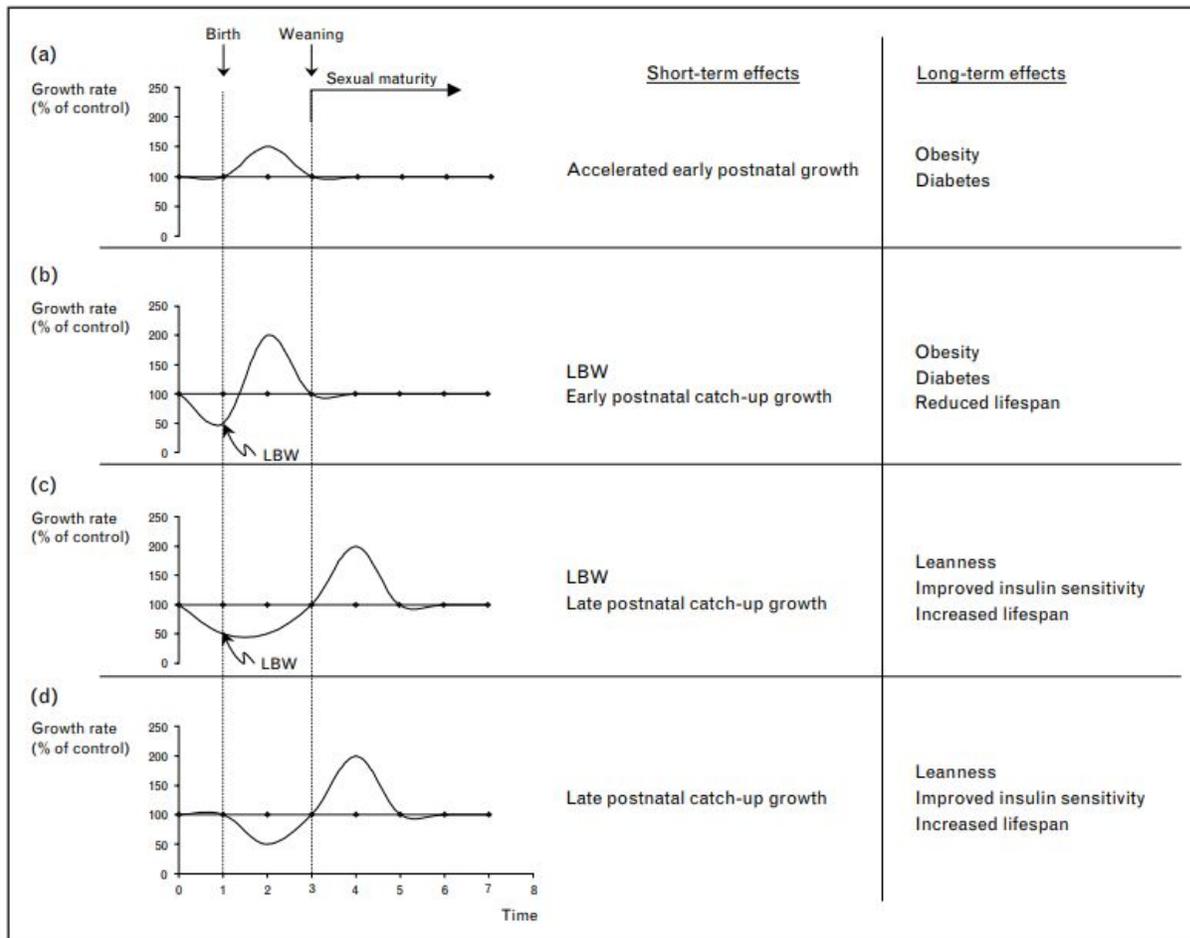
Fonte: Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up do crescimento na infância e morte por doença coronariana: estudo longitudinal. BMJ. 1999



DISCUSSÃO



Schematic relationship between the specific growth rate, expressed relative to controls, and the adult phenotype



Conclusion (to catch-up or not to catch-up: that is the question)

Overall, the compelling evidence from animal studies, as well as from the few prospective human studies, suggests that fast growth during the early stages of life carries significant long-term negative effects, including higher risk for development of obesity, diabetes, cardiovascular disease, and, ultimately, reduced longevity. Nevertheless, catch-up growth is an evolutionarily preserved mechanism that has been optimized to maximize fitness, and has short-term benefits by increasing perinatal survival and, therefore, increasing the chances of successful reproduction. Although the body of evidence would suggest that prevention of excessive postnatal catch-up growth would be an important clinical goal, particularly for LBW babies (Fig. 2), we recognize that the risks and benefits of modulation of postnatal growth must be considered carefully in the design of interventions to alter both immediate- and long-term health outcomes. We propose, in accord with overall data, that reasonable strategies would include postnatal interventions aimed to avoid abrupt catch-up growth by promoting moderate prolonged growth (Fig. 2), or prenatal interventions intended to 'recover' normal fetal weight before birth

Fonte: Jimenez-Chillaron JC, Patti ME. To catch up or not to catch up: is this the question? Lessons from animal models. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007



CONCLUSÃO



- Podemos concluir que o estresse gestacional durante a gestação está associado ao baixo peso ao nascer, com a média de peso do grupo estresse menor do que o grupo controle. No entanto, esse peso tende a se recuperar após 14 dias - crescimento catch up. Quanto às repercussões do estresse no que tange à pressão arterial, análise da estereologia e, proteômica; ainda estão em fase de coleta dos dados para posterior conclusão.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



ASHTON, N. Perinatal development and adult blood pressure. **Braz J Med Biol Res** 2000; 33:731-40.

BARKER DJ, ERIKSSON JG, FORSEN T, OSMOND C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;1235-1239.

BARKER DJP, GLUCKMAN PD, GODFREY KM, HARDING JE, OWENS JA, ROBINSON JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341:938–941.

BARKER, D.J. The fetal and infant origins of disease. **Eur J Clin Invest**. 1995; 25:457-63.

BARKER DJ. Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today*.1995; 1:418–423.

BARKER, D.J. Intra-uterine programming of the adult cardiovascular system. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. 1997;6:106-10.

BARKER, D.J. In utero programming of chronic disease. **Clin Sci (Lond)**. 1998; 95:115-28.

FORSDAHL, S. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? **British journal of Preventive and Social Medicine**, 1967; 31: 91-95.

LANGLEY-EVANS S, GARDNER D, WELHAM S. Intrauterine Programming of Cardiovascular Disease by Maternal Nutritional Status. *Nutrition*. 1998;14(1):39-47.

LANGLEY-EVANS SC, WELHAM SJ, SHERMAN RC, JACKSON AA. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 1996b; 91:607-615.

LANGLEY-EVANS SC. Fetal nutrition and adult disease – Programming of Chronic Disease through Fetal Exposure to Undernutrition. CABI Publishing, UK. 2004.