



## **TRANSTORNOS CARDIORENAIS NO MODELO ONTOPATOGÊNICO<sup>1</sup>**

### **CARDIORENAL DISORDERS IN THE ONTOPATHOGENIC MODEL**

**Viktor Ivanovitch Goudochnikov<sup>2</sup>, Natália Viktorovna Santos Goudochnikov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Trabalho de pesquisa bibliográfica

<sup>2</sup> Membro de ISOAD, PhD em Bioquímica, Santa Maria – RS, Brazil

<sup>3</sup> Psicóloga, Santa Maria – RS, Brazil

### **RESUMO**

O trabalho apresentado é uma sucinta revisão bibliográfica que possui três partes. Em primeiro lugar, é feita uma breve descrição do conceito de DOHaD, modelo ontopatogênico e fenômenos de imprinting / programação, destacando o papel importante de glicocorticoides (GC) neles. Posteriormente, são descritos os mecanismos etiopatogênicos de hipertensão na base de alterações renais e vasculares, provocadas por excesso de GC ou estresse perinatais. E finalmente, são apresentados possíveis mecanismos baseados nas alterações cardíacas, como as consequências de impacto perinatal de estresse ou excesso de GC. Conclui-se que devem ser elaborados os possíveis procedimentos anti-GC ou anti-estresse para controlar melhor os fenômenos de imprinting / programação no período perinatal.

**Palavras-chave:** estresse, glicocorticoides, imprinting / programação cardiorenais

### **ABSTRACT**

The presented work is a short bibliographic review that has three parts. In the first place, there is a brief description of the concept of DOHaD, ontopatogenic model, and imprinting / programming phenomena, highlighting the important role of glucocorticoids (GC) in them. After that, etiopathogenic mechanisms of hypertension are described on the basis of renal and vascular alterations, provoked by the excess of GC or stress in perinatal period. And finally, possible mechanisms based on cardiac alterations are presented, as the consequences of perinatal stress or excess of GC. It is concluded that possible procedures anti-GC or anti-stress must be elaborated to control better the imprinting / programming phenomena in the perinatal period.

**Keywords:** stress, glucocorticoids, cardiorenal imprinting/programming

### **INTRODUÇÃO**

Primeiro, deve se explicar o porquê da escolha do título para este artigo. Durante sua elaboração, tornou-se claro que os mecanismos patogênicos da hipertensão arterial essencial ou idiopática incluem, em primeiro lugar, alterações morfofuncionais renais (DE WARDENER et al., 2004; AMANN et al., 2004; LUYCKX, BRENNER, 2005). Por outro lado, a pressão arterial



alta é um fator de risco confirmado e altamente significativo, juntamente com diabetes mellitus, para outros transtornos cardiovasculares e cerebrovasculares (infarto do miocárdio, derrame), portanto os estudos de transtornos hipertensivos devem ser priorizados. E, finalmente, ao investigar a dinâmica relacionada à idade de morbimortalidade relativa, já se notou semelhanças importantes nos padrões de hipertensão arterial, infarto do miocárdio e derrame, juntamente com aqueles de insuficiência renal (GOUDOCHNIKOV, 2009). Como será esclarecido em uma descrição subsequente, isto ajuda no fortalecimento de posições teóricas sobre o modelo ontopatogênico no paradigma de Origens Desenvolvimentistas de Saúde e Doença (DOHAD) (GOUDOCHNIKOV, 2012).

## **METODOLOGIA**

Pesquisou-se a literatura mundial nas últimas décadas, preferencialmente em inglês, usando Google Acadêmico, domínio público de Internet e palavras-chave indicadas.

## **FENOMENOS DE IMPRINTING / PROGRAMAÇÃO, CONCEITO DE DOHAD E MODELO ONTOPATOGÊNICO**

Quando no final do século passado foi demonstrado que a administração da dexametasona, um dos glicocorticoides (GC) sintéticos, para ratos neonatais causou o retardo mais expressivo do crescimento somático, em comparação ao tratamento similar nos animais pré-púberes (GOUDOCHNIKOV, 1997), não se estava totalmente a par da importância desses resultados. Foi necessário começar a estudar os índices epidemiológicos de morbidade e mortalidade, para fazer finalmente uma associação entre a influência de GC neonatais e os dados epidemiológicos obtidos por David Barker e vários outros pesquisadores nos estudos do nível internacional (BARKER et al., 2002; LAW et al., 2000). Realmente, no momento atual os GC endo- e exógenos são principais candidatos para o papel de mediadores hormonais dos fenômenos de imprinting / programação (NATHANIELSZ, PADMANABHAN, 2006; ERIKSSON, FORSEN, 2002). Esses fenômenos são considerados quando o impacto de alguns fatores desfavoráveis (desnutrição, estresse) no período perinatal resultam em alterações morfo-funcionais de tecidos e órgãos criticamente sensíveis, com as consequências a longo prazo para o risco elevado de doenças crônicas não-infecciosas, incluído os componentes da síndrome metabólica.



Mas recentemente decidiu-se estender a lógica do conceito de DOHaD, oferecendo elaborar o modelo ontopatogênico (GOUDOCHNIKOV, 2015 a). Este construto teórico considera a ontopatogenia que significa a elaboração de mecanismos patogênicos em conjunto com a integridade de ontogenia, ou pelo menos de sua maior parte, começando pelo desenvolvimento pré- e pós-natal e continuando até o estado adulto, meia idade e senescência.

Agora começaremos a discussão dos dados literários disponíveis para doenças cardiorrenais, quando referidas ao modelo ontopatogênico.

## **FENÔMENOS DE PROGRAMAÇÃO / IMPRINTING EM RELAÇÃO À HIPERTENSÃO ARTERIAL**

Quando se tornou claro através dos esforços de pesquisa mundiais que o baixo peso ao nascer, como um resultado de retardo do crescimento intrauterino, aumenta o risco de pressão arterial alta na vida futura, os modelos experimentais em animais de laboratório tiveram um papel crucial em reforçar estas conclusões. De fato, estudos numerosos, especialmente com ovelhas e ratos, confirmaram essas pesquisas e as estenderam. Especialmente importantes foram os trabalhos usando uma dieta do baixo teor de proteína durante a gestação. Além disso, presentemente está bem estabelecido que tal tipo brando da desnutrição, provavelmente bem comum em populações carentes, resulta na perturbação da nefrogênese ao final da gestação, provocando um número diminuído de néfrons já ao nascer. Esta oligonefrosia, por sua vez, pode causar a sobrecarga renal e hiperfiltração, com declínio acelerado subsequente da função renal já no estado adulto e meia idade, mas especialmente na senescência (ORTIZ et al., 2001; VEHASKARI et al., 2001; FIGUEROA et al., 2005; HERSHKOVITZ et al., 2007; GARDINER, 2007; OJEDA et al., 2008; DE VRIES et al., 2010).

Além disso, especialmente nos estudos de Simon Langley-Evans e seus colegas, GC endógenos foram nomeados como candidatos mediadores de fenômenos de imprinting / programação provocados pela dieta do baixo teor de proteína na gestação (GARDNER et al., 1997, 1998; LANGLEY-EVANS et al., 2003). E quanto aos GC exógenos, então? E certamente, foi demonstrado que o tratamento neonatal com dexametasona resulta em alterações renais adversas em ratos. Aqui é bem importante mencionar que o período neonatal em ratos corresponde ao terceiro semestre de gestação em humanos. Além disso, nefrogênese, quase completa ao final da gestação em humanos, continua nos ratos até o final do período



neonatal, na idade de aproximadamente 10-14 dias pós-natais. Isso significa que para alguns órgãos como os pulmões, ratos neonatais servem como um modelo experimental importante de humanos recém-nascidos prematuros.

Anteriormente havia-se avisado sobre a possibilidade de imprinting / programação farmacotoxicológicas por GC exógenos ao final da gestação humana e em bebês prematuros (GOUDOCHNIKOV, 2018). O risco mais alto de disfunção renal, pode ser décadas após o impacto perinatal inicial, ainda deve ser confirmado em investigações subsequentes. Mas a pressão arterial mais alta já foi observada em adolescentes que foram expostos a GC exógenos no período pós-natal (TEGETHOFF et al., 2009).

É claro que alterações renais podem ser só uma, porém muito importante, parte dos mecanismos patogênicos relacionados à hipertensão arterial. O assim chamado envelhecimento biológico é referido ao decréscimo lento no número ou conteúdo dos componentes ou estruturas como néfrons. Outro exemplo de tais componentes, neste caso em nível molecular, é a elastina (MARTYN, GREENWALD, 2001; RONDO et al., 2011). Esta proteína do tecido conjuntivo toma parte também em grandes vasos incluindo aorta, para poder ajudar a manter o fluxo de sangue durante a diástole. Sua reserva funcional é bem grande, durando muitas décadas, mas afinal, sua falha em categorias de idade avançada pode também contribuir para pressão arterial mais alta a longo prazo. É interessante, porém, que bem recentemente algumas alterações de aorta foram descobertas em indivíduos previamente tratados com GC exógenos no período perinatal (veja discussão em GOUDOCHNIKOV, 2017). Isso significa novamente que cuidado deve ser tido quanto ao uso dos GC exógenos no período perinatal, procurando limitar tanto suas doses, como também o período do tratamento.

## **FENÔMENOS DE IMPRINTING / PROGRAMAÇÃO NO CORAÇÃO: O PAPEL DOS GLICOCORTICÓIDES**

Em níveis fisiológicos, os GC endógenos são muito importantes em preparar o feto para a vida extrauterina, resultando em maturação rápida do coração e pulmões. Nos experimentos conduzidos no tratamento de ratos neonatais com dexametasona exógena, o retardo de crescimento somático foi acompanhado do decréscimo proporcional no peso húmido absoluto dos pulmões e rins, em paralelo com a diminuição do peso corporal. Mas para o coração a situação foi diferente: de acordo com seu peso relativo, o tratamento com GC neonatal



criou uma tendência à hipertrofia do coração (GOUDOCHNIKOV, FOCHESTATTO, 2006). Além disso, outros pesquisadores confirmaram o efeito adverso de tratamento com GC neonatais em relação ao coração de ratos, incluindo uma tendência à hipertrofia, provavelmente por causa da diminuição prematura na proliferação de cardiomiócitos. De fato, a hipertrofia do coração na vida posterior pode ser responsável por alto risco de insuficiência cardíaca, por causa da queda no volume sistólico sanguíneo, causada por maior espessura da parede ventricular (BREM et al., 1995; SKELTON et al., 1998; DE VRIES et al., 2002; CORSTIUS et al., 2005; PORRELLO et al., 2008).

Os dados apresentados nesta mini-revisão sugerem que cuidado deve ser tomado quando usar os GC sintéticos no período perinatal, por causa de sua influência no coração, vasos sanguíneos, e rins. Além disso, o estresse tóxico que causa a exposição excessiva aos GC endógenos durante a gestação e ontogenia pós-natal em estágios iniciais deve ser também evitado (GOUDOCHNIKOV, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por último, uma atenção especial será destinada para possíveis procedimentos que ajudariam a combater os efeitos adversos de estresse ou excesso de GC no período perinatal. Nossa avaliação anterior indica que para isso poderiam ser usados alguns antioxidantes (tais como vitaminas C e E), melatonina e esteroides neuroativos, somatolactógenos e peptídeos relacionados (GOUDOCHNIKOV, PROKHOROV, 2014; GOUDOCHNIKOV, 2015 b; PROKHOROV, GOUDOCHNIKOV, 2014, 2015). Além disso, os procedimentos de medicina alternativa e complementar (por exemplo, meditação) e tratamento psicológico anti-estresse (biofeedback etc.) devem ser avaliados com mesmo objetivo de controlar melhor os fenômenos de imprinting / programação, como intuito de fortalecer a saúde e bem-estar de futuras gerações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMANN, K.; PLANK, C.; DOTSCH, J. Low nephron number – a new cardiovascular risk factor in children? *Pediatric Nephrology*, v.19, p.1319-1323, 2004.
- BARKER, D.J.P.; ERIKSSON, J.G.; FORSEN, T.; OSMOND, C. Fetal origins of adult disease: Strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology*, v.31, p.1235-1239, 2002.



- BREM, A.S.; BINA, R.B.; KLINGER, J.R. et al. Glucocorticoid metabolism in the newborn rat heart. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine*, v.209, p.146-151, 1995.
- CORSTIUS, H.B.; ZIMANYI, M.A.; MAKKA, N. et al. Effect of intrauterine growth restriction on the number of cardiomyocytes in rat heart. *Pediatric Research*, v.57, p.796-800, 2005.
- DE VRIES, W.B.; VAN DER LEIJ, F.R.; BAKKER, J.M. et al. Alterations in adult rat heart after neonatal dexamethasone therapy. *Pediatric Research*, v.52, p.900-906, 2002.
- DE VRIES, W.B.; VAN DEN BORNE, P.; GOLDSCHMEDING, R. et al. Neonatal dexamethasone treatment in the rat leads to kidney damage in adulthood. *Pediatric Research*, v.67, p.72-76, 2010.
- DE WARDENER, H.E.; HE, F.J.; MACGREGOR, G.A. Plasma sodium and hypertension. *Kidney International*, v.66, p.2454-2466, 2004.
- ERIKSSON, J.F.; FORSEN, T.J. Childhood growth and coronary heart disease in later life. *Annals of Medicine*, v.34, p.157-161, 2002.
- FIGUEROA, J.P.; ROSE, J.C.; MASSMANN, A. et al. Alterations in fetal kidney development and elevations in arterial blood pressure in young adult sheep after clinical doses of antenatal glucocorticoids. *Pediatric Research*, v.58, p.510-515, 2005.
- GARDINER, H.M. Early environmental influences on vascular development. *Early Human Development*, v.83, p.819-823, 2007.
- GARDNER, D.S.; JACKSON, A.A.; LANGLEY-EVANS, S.C. Maintenance of maternal diet-induced hypertension in the rat is dependent on glucocorticoids. *Hypertension*, v.30, p.1525-1530, 1997.
- GARDNER, D.S.; JACKSON, A.A.; LANGLEY-EVANS, S.C. The effect of prenatal diet and glucocorticoids on growth and systolic blood pressure in the rat. *Proceedings of Nutrition Society*, v.57, p.235-240, 1998.
- 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. Comparison of age-related dynamics and gender differences in morbidity and mortality caused by several groups of diseases: No evidence for unique general



scheme of aging potentially modifiable by perinatal programming. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, v.1, p.S123, 2009.

GOUDOCHNIKOV, V.I. O papel de corticoides na ontogenia: De imprinting / programação no desenvolvimento até a velhice. *Revista Contexto e Saúde (Ijuí-RS)*, v.12, p.26-33, 2012

GOUDOCHNIKOV, V.I. Gender differences of age-related morbidity and mortality: On the way to ontopathogenic model. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, v.6, p.S50, 2015 a.

GOUDOCHNIKOV, V.I. Role of hormones in perinatal and early postnatal development: Possible contribution to programming / imprinting phenomena. *Russian Journal of Developmental Biology*, v.46, p.237-245, 2015 b.

GOUDOCHNIKOV, V.I. Perinatal treatment of some respiratory disorders with glucocorticoids in relation to prematurity. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine*, v.6, p.23-27, 2017.

GOUDOCHNIKOV, V.I. Emerging terms and concepts of pharmacotoxicologic programming / imprinting and embedding, as related to the ontopathogeny of respiratory and other disorders. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine*, v.7, p.413-415, 2018.

GOUDOCHNIKOV, V.I. Stress in different periods of ontogeny: Consequences and peculiarities. *Global Journal of Medical Research*, v.20, p.9-11, 2020.

GOUDOCHNIKOV, V.I.; FORCHESATTO, A.J. The importance of experimental modeling for drug surveillance of ontogeny: Focus on cardiorenal alterations caused by glucocorticoids. In: BRAZILIAN CONGRESS ON LABORATORY ANIMAL SCIENCE, 10. São Paulo, 2007.

GOUDOCHNIKOV, V.I.; PROKHOROV, L.Y. Ontogenetic role of somatolactogens and related peptides as antistress hormones. *Gerontologiya (Moscow)*, v.2, p.143-156, 2014

HERSHKOVITZ, D.; BURBEA, Z.; SKORECKI, K.; BRENNER, B.M. Fetal programming of adult kidney disease: Cellular and molecular mechanisms. *Clinical Journal of American Society for Nephrology*, v.2, p.334-342, 2007.

LANGLEY-EVANS, S.C.; LANGLEY-EVANS, A.J., MARCHAND, M.C. Nutritional programming of blood pressure and renal morphology. *Archives of Physiology and Biochemistry*, v.111, p.8-16, 2003.



- LAW, C.M.; EGGER, P.; DADA, O. et al. Body size at birth and blood pressure among children in developing countries. *International Journal of Epidemiology*, v.29, p.52-59, 2000.
- LUYCKX, V.A.; BRENNER, B.M. Low birth weight, nephron number and kidney disease. *Kidney International*, v.64, Suppl.97, p.S68-S77, 2005.
- MARTYN, C.N.; GREENWALD, S.E. A hypothesis about a mechanism for the programming of blood pressure and vascular disease in early life. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v.28, p.948-951, 2001.
- NATHANIELSZ, P.W.; PADMANABHAN, V. Developmental origin of health and disease. *Journal of Physiology*, v.572, p.3-4, 2006.
- OJEDA, N.B.; GRIGORE, D.; HENNINGTON, B.S.; ALEXANDER, B.T. Pre-natal programming of blood pressure and hypertension. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v.15, p.3-8, 2008.
- ORTIZ, L.A.; QUAN, A.; WEINBERG, A.; BAUM, M. Effect of prenatal dexamethasone on rat renal development. *Kidney International*, v.59, p.1663-1669, 2001.
- PORRELLO, E.R.; WIDDOP, R.E.; DELBRIDGE, L.M.D. Early origins of cardiac hypertrophy: Does cardiomyocyte attrition program for pathological 'catch-up' growth of the heart? *Proceedings of Australian Physiological Society*, v.39, p.51-59, 2008.
- PROKHOROV, L.Y.; GOUDOCHNIKOV, V.I. Ontogenetic role of melatonin and neuroactive steroids as antistress hormones. *Gerontologiya (Moscow)*, v.2, p.157-170, 2014.
- PROKHOROV, L.Y.; GOUDOCHNIKOV, V.I. [Role of glucocorticoids and stress in bioregulation of redox homeostasis in development and aging]. *Clinical Gerontology (Moscow)*, v.21, p.101-102, 2015 (in Russian).
- RONDO, P.H.C.; PEREIRA, J.A.; LEMOS, J.O.; FERREIRA R.F. The impact of maternal cortisol concentrations on child arterial elasticity. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, v.2, p.56-62, 2011.
- SKELTON, R.; GILL, A.B.; PARSONS, J.M. Cardiac effects of short course dexamethasone in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, v.78, p.F133-F137, 1998.
- TEGETHOFF, M.; PRYCE, C.; MEINLSCHMIDT, G. Effects of intrauterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, newborn and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: A systematic review. *Endocrine Reviews*, v.30, p.753-789, 2009.





VEHASKARI, V.M.; AVILES, D.H., MANNING, J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney International*, v.59, p.238-245, 2001.