

CAPÍTULO 3

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE UM CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO SOBRE A HISTOMORFOMETRIA GÁSTRICA DE CAMUNDONGOS FÊMEAS ALIMENTADAS COM DIETA NORMO- OU HIPERLIPÍDICA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.531112505033>

Data de submissão: 04/03/2025

Data de aceite: 05/03/2025

Stefanny Calixto da Silva

Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé,
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Macaé, RJ, Brasil.
ORCID: 0009-0007-4078-9893

Janaina de Oliveira Chaves†

Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé,
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Macaé, RJ, Brasil.
ORCID: 0000-0002-6062-8938
† in memoriam

Gésily de Souza Aguiar

Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé,
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Macaé, RJ, Brasil.
ORCID: 0000-0001-6624-4575

Helene Nara Henriques Blanc

Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé,
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Macaé, RJ, Brasil.
ORCID: 0000-0001-5729-9785

Rosane Aparecida Ribeiro

Departamento de Biologia Geral, Setor
de Ciências Biológicas e da Saúde,
Universidade Estadual de Ponta Grossa,
Campus Uvaranas,
Ponta Grossa, PR, Brasil.
ORCID: 0000-0003-0839-8124

RESUMO: Os contraceptivos orais são amplamente utilizados pelas mulheres, porém seus efeitos na morfologia gástrica ainda são pouco explorados, apesar de o trato gastrointestinal ser a primeira via de contato com esses fármacos. Neste estudo foram avaliados os efeitos da administração de um anticoncepcional oral combinado (ACO), contendo etinilestradiol (EE2) e drospirenona (DRSP), sobre a morfologia gástrica de camundongos fêmeas alimentadas com dieta normolipídica (DN) ou hiperlipídica (DH). Camundongos fêmeas Swiss adultas foram alimentadas com DN ou DH, e receberam diariamente a gavagem de 0,2 mL de água destilada [grupos controle (CTL)-DN e CTL-DH] contendo ou não 0,6 µg EE2 e 60 µg DRSP [grupos ACO-DN e ACO-DH], por 65 dias. O tratamento com ACO aumentou o peso do estômago nas fêmeas ACO-DN, sem modificar o peso corporal ou a adiposidade abdominal. A ingestão de DH causou obesidade sem alterar o peso gástrico. O tratamento com ACO atenuou os impactos obesogênicos da DH sobre o aumento do peso e da adiposidade abdominal nas fêmeas ACO-DH. Fêmeas ACO-DN e CTL-DH apresentaram redução da espessura das camadas de queratina, epitelial e

muscular da túnica mucosa na região não secretora gástrica. Na porção secretora gástrica, somente a ingestão de DH aumentou a espessura do epitélio túnica mucosa nos grupos CTL-DH e ACO-DH. Isoladamente, o tratamento com ACO e a ingestão DH reduziram a espessura da túnica muscular externa nas fêmeas ACO-DN e CTL-DH, respectivamente. Portanto, a administração de ACO ou DH causou alterações estruturais na porção não secretora gástrica indicativas de atrofia da túnica mucosa. Na porção secretora, o tratamento com ACO atenuou o aumento da espessura do epitélio, assim como a diminuição da muscular externa causadas pela ingestão de DH.

PALAVRAS-CHAVE: Contraceptivo hormonal, Drosiprenona, Estômago, Etnilestradiol, obesidade.

EFFECTS OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVE ADMINISTRATION ON THE GASTRIC HISTOMORPHOMETRY OF FEMALE MICE FED A NORMO- OR HYPERLIPIDIC DIET

ABSTRACT: Oral contraceptives are widely used by women; however, their effects on gastric morphology remain largely unexplored, despite the gastrointestinal tract being the primary site of contact with these drugs. This study evaluated the effects of administering a combined oral contraceptive (ACO) containing ethinylestradiol (EE2) and drospirenone (DRSP) on the gastric morphology of female mice fed a normolipidic diet (DN) or a hyperlipidic diet (DH). Adult Swiss female mice were fed either DN or DH and received a daily gavage of 0.2 mL of distilled water [control (CTL)-ND and CTL-HFD groups] with or without 0.6 µg EE2 plus 60 µg DRSP (ACO-DN and ACO-DH groups) for 65 days. ACO treatment increased stomach weight in ACO-DN females without affecting body weight or abdominal adiposity. DH intake induced obesity without altering gastric weight. ACO treatment attenuated the obesogenic effects of DH on weight gain and abdominal adiposity in ACO-HFD females. Both ACO-DN and CTL-DH females exhibited a reduction in the thickness of the keratin, epithelial, and muscular layers of the mucosal tunic in the non-secretory gastric region. In the secretory portion of the stomach, only DH intake increased the thickness of the epithelial mucosal tunic in Both CTL-DH and ACO-DH groups. Independently, both COC treatment and HFD intake reduced the thickness of the external muscular tunic in ACO-DN and CTL-DH females, respectively. Therefore, ACO administration or DH intake induced structural changes in the non-secretory gastric portion, indicative of mucosal tunic atrophy. In the secretory portion, ACO treatment mitigated both the increase in epithelial thickness and the reduction in the external muscular layer caused by DH consumption.

KEYWORDS: Drosiprenone, Ethinylestradiol, Hormonal contraception, Stomach, Obesity.

1 | INTRODUÇÃO

Os anticoncepcionais hormonais são amplamente utilizados pelo público feminino devido à sua eficácia na prevenção da concepção. No Brasil, em 2019, 32,7% das mulheres entre 15 e 49 anos faziam uso de contraceptivos hormonais orais (UNITED NATIONS, 2024). Esses fármacos podem ser classificados como isolados, contendo apenas uma progestina, ou combinados, compostos por um estrogênio e uma progestina (De Leo et al., 2016; Sitruk-Ware, 2006).

Um dos primeiros estrogênios utilizados nos anticoncepcionais combinados orais (ACOs) foi o valerato de estradiol (E2V), um estrogênio de origem natural. Atualmente, os ACOs podem conter etinilestradiol (EE2) ou o 17 β -estradiol, sendo o E2V ou o EE2 os componentes estrogênicos mais utilizados nas formulações (De Leo *et al.*, 2016; Dickson e Eisenfeld, 1981; Stanczyk *et al.*, 2013). Quanto às progestinas presentes nos ACOs, estas são classificadas em gerações, cuja denominação está relacionada ao período que foram desenvolvidas e comercializadas. A criação de novas progestinas, assim como no caso dos estrogênios, foi impulsionada pela necessidade de minimizar os efeitos adversos dos hormônios presentes nos contraceptivos, como náuseas, sangramento irregular e retenção hídrica, atribuídos a elevadas doses desses compostos nas formulações (De Leo *et al.*, 2016; Dhont, 2010).

A drospirenona (DRSP) é uma progestina de quarta geração derivada da espironolactona, com propriedades antiminerocorticoides, progestogênicas e com moderado efeito antiandrógênico (Muhn *et al.*, 1995). Quando combinada com EE2, a DRSP não apenas exerce efeitos contraceptivos, mas também proporciona benefícios não contraceptivos, como a redução da retenção de líquido, da acne e do hirsutismo (Krattenmacher, 2000).

O trato gastrointestinal é a primeira via de contato dos hormônios presentes nos ACOs. No entanto, poucos estudos investigaram seus potenciais efeitos aos diferentes órgãos desse sistema. Alguns estudos sugerem uma possível relação entre o uso de ACO e risco de colite ulcerativa e doença de Crohn, indicando que os hormônios sexuais exógenos poderiam causar disbiose intestinal (Khalili, 2016). Contudo, ainda não há dados que relacionem os efeitos dos contraceptivos orais à estrutura e função do estômago.

Os receptores para estrogênio (ER)- α e ER- β são expressos no estômago e desempenham papel de proteção ao desenvolvimento de úlcera péptica (Chen *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2010). Além disso, o receptor para progesterona é expresso no estômago e desempenha ações inibitórias sobre o músculo liso gástrico, reduzindo a motilidade gástrica (AlShboul *et al.*, 2018). No que confere à mucosa gástrica, foi demonstrado que a administração de elevadas doses de progesterona (5 mg/kg) em ratas adultas induziu estresse oxidativo, enquanto o estrogênio isolado tem ação antioxidante (Kumtepe *et al.*, 2009).

Atualmente o sobrepeso e a obesidade representam problema de Saúde global (World Obesity Federation, 2024). Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento dessas condições, sendo o aumento da ingestão de alimentos hipercalóricos e a redução da atividade física os mais relevantes. Em estudos com roedores, foi demonstrado que a ingestão de dieta hiperlipídica (DH) pode prejudicar tanto a estrutura como a função do estômago (Inagaki-Ohara *et al.*, 2016). Dessa forma, tanto os contraceptivos orais quanto o tipo de dieta ingerida podem influenciar a morfologia gástrica. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos da administração de um ACO composto por EE2 e DRSP sobre a morfologia do estômago de camundongos fêmeas alimentadas com dieta normolipídica (DN) ou DH.

2 | METODOLOGIA

2.1 Grupos Experimentais

Camundongos fêmeas Swiss adultas (90 dias de vida) foram alimentadas com dieta normolipídica (DN; Nuvilab CR1, Quimtia, Colombo, PR, BRA; provendo 9,9% das kcal derivadas de lipídeos) ou dieta hiperlipídica (DH; provendo 60% das kcal derivadas de lipídeos) e receberam diariamente a gavagem de 0,2 mL de água destilada [grupos controle (CTL)-DN e CTL-DH, respectivamente], contendo ou não 0,6 µg de EE2 e 60 µg de DRSP (grupos ACO-DN e ACO-DH, respectivamente), por 65 dias. Durante todo o período experimental os camundongos fêmeas foram mantidas no Biotério de Roedores (Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé) sob condições controladas de luminosidade (luzes acesas: 7h – 19h), temperatura ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade. Todos os procedimentos realizados nos camundongos foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFRJ sob o número de certificado: MAC039.

A DH foi preparada a partir da DN comercial (Nuvilab CR1, Quimtia, Colombo, PR, BRA), sendo adicionado gordura de porco (Aurora, Chapecó, SC, BRA) para aumento do teor lipídico; e de óleo de soja (Liza, Mairinque, SP, BRA) e de caseína (Synth, Diadema, SP, BRA) para correção do teor de ácidos graxos essenciais e proteínas, respectivamente.

A dose de ACO utilizada neste estudo baseou-se em nosso estudo anterior (Oliveira *et al.*, 2019), no qual estudamos as ações da administração de 0,6 µg de EE2 e 60 µg de DRSP, por 35 dias, em camundongos fêmeas alimentadas com DN. Essas doses foram obtidas por meio de cálculos de alometria (Reagan-Shaw *et al.*, 2008) para alcançar concentrações de EE2 e DRSP semelhantes às consumidas por mulheres usuárias da formulação comercial do ACO contendo 0,03 mg de EE2 e 3 mg de DRSP (EMS Pharma, Hortolândia, SP, Brasil).

Como a administração de ACO modifica a secreção de gonadotrofinas e esteroides ovarianos nos grupos tratados com ACO, as fêmeas dos grupos CTL-DN e CTL-DH foram submetidas aos procedimentos experimentais apenas na fase de metaestro, pois nessa fase do ciclo estral, as concentrações plasmáticas de gonadotrofinas, estrogênio e progesterona podem estar próximas às induzidas pela contracepção oral (Smith; Freeman; Neill, 1975). Para confirmar essa fase, esfregaços vaginais foram coletados das fêmeas dos grupos CTL-DN e CTL-DH no dia do experimento, utilizando solução salina 0,9%, e observados em microscópio óptico (Novel BM 2100, China; Oliveira *et al.*, 2019).

2.2 Avaliação do peso corporal, adiposidade abdominal e peso do estômago

Após os 65 dias do tratamento com ACO e ingestão de DN e DH, os camundongos fêmeas foram pesadas e eutanasiadas por decapitação. Em seguida procedeu-se a laparotomia para dissecação dos estoques de gordura perigonadal, mesentérica, retroperitoneal e perirrenal que foram pesados em conjunto para a obtenção do peso da gordura abdominal total. O estômago foi dissecado e pesado.

2.3 Análise histomorfométrica gástrica

O estômago foi fixado em solução de tampão fosfato contendo 10% de formaldeído e 1,5% de metanol por 48h. Após, o tecido foi seccionado verticalmente a partir da junção gastroesofágica até o piloro, desidratado em álcool, diafanizado em xilol e incluído em parafina (Biotec, São José dos Pinhais, PR, BRA). Foram obtidas secções semi-seriadas de 5 μm de espessura do órgão. As secções foram coradas com hematoxilina e eosina (HE) e fotografadas com câmera digital (Tucsen USB 2.0 H series, China) acoplada ao microscópio óptico (Novel BM 2100, China). A espessura de cada camada da túnica mucosa ou túnica muscular externa foi medida manualmente com auxílio da ferramenta “Line” do software Image J (<https://imagej.nih.gov/ij/download.html>) os valores em pixels foram convertidos em μm pela calibração do software com régua micrométrica (Guimarães *et al.*, 2021).

2.4 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Os dados foram submetidos ao teste de distribuição de normalidade Shapiro-Wilk. Como o estudo apresentou duas variáveis independentes: “tratamento com ACO e Dieta”, as variâncias foram comparadas por ANOVA de duas vias, seguida da comparação múltipla pelo pós-teste de Bonferroni-Sidak. $p < 0,05$ foi adotado como critério de significância.

3 | RESULTADOS

3.1 Avaliação do peso corporal, adiposidade abdominal e do peso do estômago

Na Figura 1, são apresentados os dados referentes ao peso corporal, à adiposidade abdominal e do estômago de camundongos fêmeas CTL e ACO alimentadas com DN ou DH. Foram observados efeitos significativos do tratamento com ACO ($p < 0,01$ e $p < 0,0001$) e da dieta ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$), além de interação entre esses fatores ($p < 0,0005$ e $p < 0,0001$) sobre o peso corporal e a gordura abdominal total. A análise de comparação múltipla revelou que o tratamento com ACO não alterou esses parâmetros entre os grupos ACO-DN e CTL-DN (Fig.: 1A e 1B). Por outro lado, as fêmeas CTL-DH apresentaram aumento de 56% no peso corporal ($p < 0,0001$; Fig.: 1A) e de 260% na gordura abdominal total ($p < 0,0001$; Fig.: 1B), em comparação às fêmeas CTL-DN. O tratamento com ACO atenuou os efeitos da DH sobre o peso corporal e da adiposidade abdominal nas fêmeas ACO-DN (Fig.: 1A e 1B). Em relação ao peso do estômago, foi observado efeito significativo apenas do tratamento com ACO ($p < 0,0001$). A análise de comparação múltipla revelou que camundongos fêmeas ACO-DN e ACO-DH apresentaram aumento do peso do estômago, quando comparadas aos seus respectivos controles (CTL-DN e CTL-DH; $p < 0,0001$ e $p < 0,001$; Fig.: 1C).

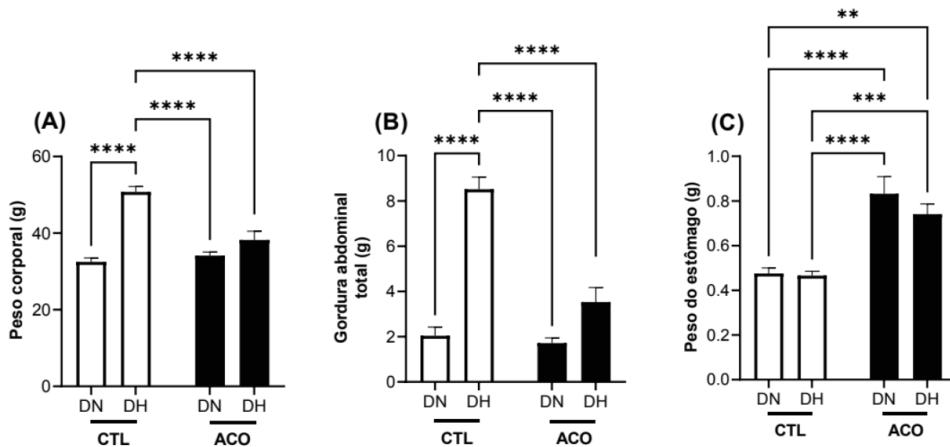


Figura 1: Médias ± EPM do peso corporal (A), peso da gordura abdominal total (B) e peso do estômago (C) de camundongos fêmeas CTL-DN ($n = 8$), CTL-DH ($n = 7$), ACO-DN ($n = 7$) e ACO-DH ($n = 9$). Asteriscos indicam diferenças estatísticas entre os grupos conectados pelas linhas acima das barras. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Os dados foram analisados por ANOVA de 2 vias seguido do pós-teste Bonferroni-Sidak.

3.2 Análise histomorfométrica gástrica

A Figura 2 apresenta imagens das secções histológicas e a análise morfometria da porção não secretora gástrica de camundongos fêmeas CTL e ACO alimentadas com DN ou DH. A ANOVA de duas vias revelou efeito significativo apenas do tratamento com ACO sobre a espessura de queratina ($p < 0,0001$), do epitélio da mucosa ($p < 0,02$) e da muscular da mucosa ($p < 0,04$). Além disso, foi observada interação significativa entre o tratamento com ACO e o tipo de dieta ingerida para todos esses parâmetros ($p < 0,0001$). Na comparação múltipla, verificou-se que o tratamento com ACO reduziu a espessura da camada de queratina ($p < 0,0001$; Fig.: 2A e 2B), da mucosa ($p < 0,0001$; Fig.: 2A e 2C) e da muscular da mucosa ($p < 0,0001$; Fig.: 2A e 2D) nas fêmeas ACO-DN, em comparação às CTL-DN. A ingestão de DH também reduziu a espessura dessas camadas nas fêmeas CTL-DH, em relação às CTL-DN ($p < 0,0001$; Fig.: 2A-2D). NO entanto, o grupo ACO-DH apresentou aumento da espessura de queratina ($p < 0,0001$ e $p < 0,01$; Fig.: 2B), do epitélio da mucosa ($p < 0,0001$; Fig.: 2C) e da muscular da mucosa ($p < 0,0001$; Fig.: 2D) quando comparado aos grupos ACO-DN e CTL-DH.

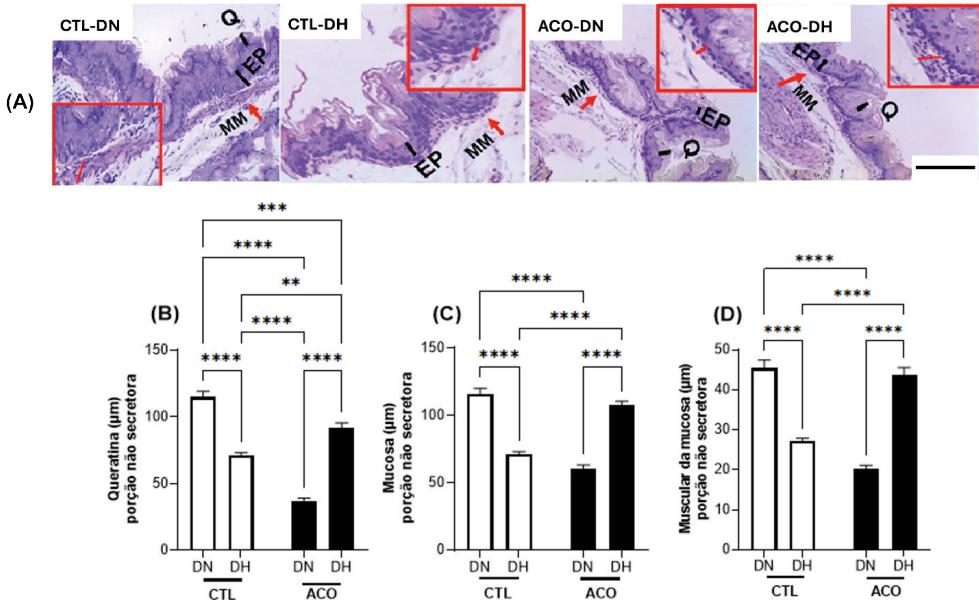


Figura 2: (A) Imagens representativas das secções de 5 μm de espessura da porção não secretora do estômago coradas com HE de camundongos fêmeas CTL e ACO que ingeriram DN ou DH. Q = Queratina; EP = epitélio da mucosa; MM = muscular da mucosa; retângulo em vermelho = destaque para a muscular da mucosa. Barra de escala = 100 μm . Médias \pm EPM da espessura da camada de queratina (B), do epitélio (C) e da muscular da mucosa (D) de camundongos fêmeas de camundongos fêmeas CTL-DN ($n = 8$), CTL-DH ($n = 7$), ACO-DN ($n = 7$) e ACO-DH ($n = 9$). Asteriscos indicam diferenças estatísticas entre os grupos conectados pelas linhas acima das barras. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Os dados foram analisados por ANOVA de 2 vias seguido do pós-teste Bonferroni-Sidak.

A histomorfometria da porção secretora gástrica de camundongos fêmeas CTL e ACO, alimentadas com DN ou DH, está apresentada nas Figuras 3A-3C. Foram observados efeitos significativos do tratamento com ACO ($p < 0,0001$), da dieta ($p < 0,0001$) e interação entre esses fatores ($p < 0,0001$) sobre a espessura da mucosa e muscular da mucosa nesta região gástrica. A comparação múltipla revelou que o tratamento com ACO não alterou esses parâmetros entre os grupos ACO-DN e CTL-DN (Fig.: 3A-3C). Mas, a ingestão de DH aumentou a espessura do epitélio secretor ($p < 0,0001$; Fig.: 3A e 3B) e da muscular da mucosa ($p < 0,0001$; Fig.: 3A e 3C) do estômago de camundongos fêmeas CTL-DH, em relação às CTL-DN. A combinação do tratamento com ACO e ingestão de DH também resultou em aumento da espessura do epitélio da mucosa no grupo ACO-DH, em comparação ao ACO-DN ($p < 0,01$; Fig.: 3A e 3B). Contudo, as espessuras do epitélio e da muscular da mucosa foram menores no grupo ACO-DH em relação ao CTL-DH ($p < 0,0001$; Fig.: 3B e 3C).

A Figura 3D apresenta a espessura da túnica muscular externa gástrica de camundongos fêmeas CTL e ACO, alimentadas com DN ou DH. Foram observados efeitos do tratamento com ACO ($p < 0,005$), da dieta ($p < 0,0001$) e interação entre esses fatores ($p < 0,0001$). Na comparação múltipla, observou-se que o grupo ACO-DN apresentou menor

espessura da túnica muscular externa, do que o grupo CTL-DN ($p < 0,01$; Fig.: 3D). No entanto, consumo de DH reduziu a espessura da muscular externa nas fêmeas CTL-DH, em relação às CTL-DN ($p < 0,0001$; Fig.: 3D). Por outro lado, a espessura dessa túnica no grupo ACO-DH foi significativamente maior em relação aos grupos ACO-DN e CTL-DH ($p < 0,05$ e $p < 0,0001$; Fig.: 3D).

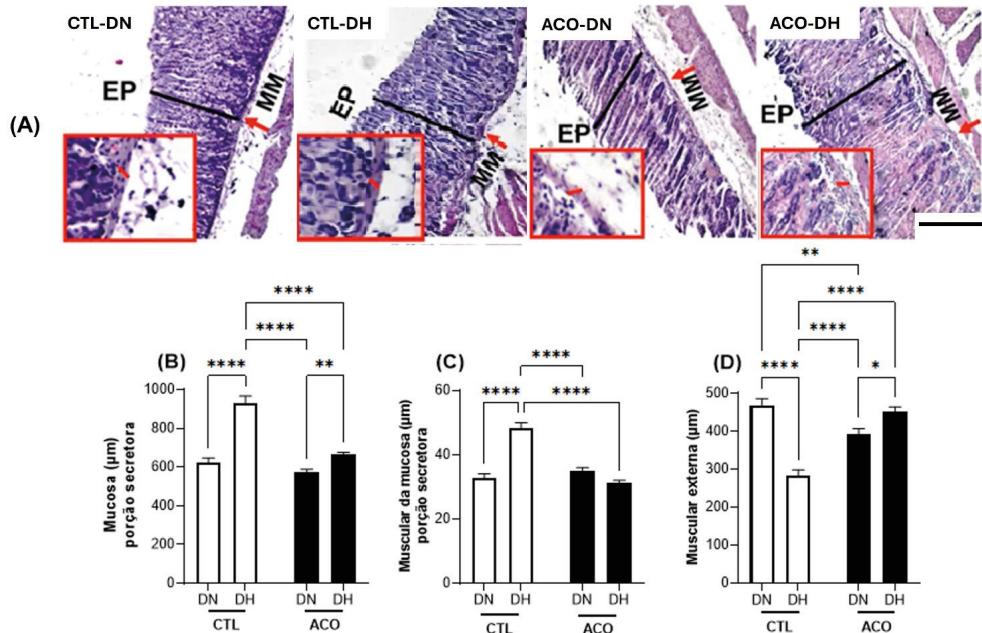


Figura 3: (A) Imagens representativas das secções de 5 μm de espessura da porção secretora do estômago, coradas com HE, de camundongos fêmeas CTL e ACO que ingeriram DN ou DH. EP = epitélio da mucosa; MM = muscular da mucosa; retângulo em vermelho = destaque para a muscular da mucosa. Barra de escala = 100 μm . Médias \pm EPM da espessura do epitélio (B) e da muscular da mucosa (C), e da túnica muscular externa de camundongos fêmeas de camundongos fêmeas CTL-DN ($n = 8$), CTL-DH ($n = 7$), ACO-DN ($n = 7$) e ACO-DH ($n = 9$). Asteriscos indicam diferenças estatísticas entre os grupos conectados pelas linhas acima das barras. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Os dados foram analisados por ANOVA de 2 vias seguido do pós-teste Bonferroni-Sidak.

4 | DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos que o tratamento com ACO atenuou os efeitos obesogênicos da ingestão de DH sobre o peso corporal e adiposidade abdominal. Resultados semelhantes foram previamente reportados em camundongos fêmeas C57Bl/6 tratadas com EE2 e levonorgestrel e alimentadas com DH (Fuller *et al.*, 2022). A literatura contém informações que a administração de estradiol ou DRSP isolados podem atenuar a obesidade induzida por DH por regular a expressão de genes envolvidos com o gasto energético (Al-Qahtani *et al.*, 2017; Armani *et al.*, 2014). Assim, nossos achados indicam que EE2 e DRSP combinados podem também regular o metabolismo energético, contribuindo para a attenuação no aumento da adiposidade no grupo ACO-DH.

Além dos efeitos sobre massa corporal, observamos que o tratamento com ACO aumentou o peso do estômago nas fêmeas ACO-DN e ACO-DH. No entanto, apenas no grupo ACO-DN ocorreu hipotrofia das camadas da túnica mucosa na região não secretora gástrica, evidenciada pela redução da espessura de queratina e da mucosa. Essa diminuição pode tornar essa região mais suscetível a lesões mecânicas e químicas. Adicionalmente, diferentes isoformas de queratina podem regular a resposta imune, e sua redução pode aumentar o risco de neoplasias gástricas (Sequeira *et al.*, 2018). Curiosamente, o grupo CTL-DH também apresentou hipotrofia das camadas da túnica mucosa na região não secretora gástrica. Recentemente, Nakatani *et al.* (2024) demonstraram que a ingestão de DH por 24 semanas reduziu a expressão gênica de várias isoformas de queratina na língua de camundongos machos *C57Bl/6*. Considerando que, em nosso estudo, alterações na queratina gástrica foram observadas após apenas 65 dias de ingestão de DH, é possível que mudanças na sua expressão induzidas por essa dieta ocorram em menor tempo no estômago do que na cavidade oral. Novos estudos são necessários para esclarecer como o EE2 e a DRSP modulam a deposição e expressão de queratina gástrica e como a combinação de DH e ACOs pode influenciar esses processos e seus possíveis impactos na saúde gástrica.

Na região secretora gástrica, somente foi observado efeito da dieta sobre as camadas da túnica mucosa. A DH induziu aumento da espessura do epitélio secretor nos grupos CTL-DH e ACO-DH. Esse aumento pode estar relacionado à hiperplasia induzida pela ingestão de DH. Em camundongos machos *C57Bl/6*, a DH foi associada ao aumento da leptina gástrica, que por sua vez promoveu aumento da proliferação do epitélio secretor. Contudo, esse processo não refletiu em ganho funcional, pois ocorreu redução progressiva de células contendo zimogênio e células parietais na glândula gástrica com o aumento do tempo de ingestão de DH (Inagaki-Ohara *et al.*, 2016). É importante destacar que apesar da espessura do epitélio secretor ter aumentado em resposta à DH, o efeito foi menos proeminente no grupo ACO-DH. Além disso, somente no estômago das fêmeas CTL-DH houve aumento da espessura da muscular da mucosa na região secretora. Assim mais investigações são necessárias para demonstrar como o EE2 e DRSP podem regular as alterações estruturais no epitélio secretor gástrico induzidas pela DH e suas implicações funcionais.

A espessura da túnica muscular externa foi reduzida pelo tratamento com ACO e pela ingestão de DH, o que pode indicar um comprometimento da motilidade gástrica nos grupos ACO-DN e CTL-DH. Além disso, um achado inesperado foi o aumento da espessura dessa túnica no grupo ACO-DH em relação aos grupos ACO-DN e CTL-DN, com valores próximos do observado no grupo CTL-DN. Nossos dados não possibilitam explicar o porquê de a espessura da túnica muscular externa ter sido preservada nesse grupo, nem se essa preservação reflete na manutenção de sua função. Diante da escassez de estudos sobre os efeitos dos ACOs na morfologia gástrica, nossos achados vêm demonstrar que os esteroides existentes nas formulações comerciais de contraceptivos, podem ter efeitos gástricos que podem se manifestar em cada túnica conforme o tipo de dieta ingerida.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo demonstrou que a administração do ACO composto por EE2 e DRSP provocou modificações estruturais na túnica mucosa da porção não secretora gástrica, interessantemente, a atrofia nessa região também foi observada em decorrência da ingestão de DH, sugerindo que tanto os contraceptivos quanto as dietas obesogênicas podem impactar o funcionamento gástrico. Na porção secretora, apenas a DH induziu hipertrofia do epitélio, enquanto a túnica muscular externa apresentou hipotrofia em resposta a ambos os fatores do estudo, ACO e DH. No entanto, as fêmeas tratadas com a combinação de ACO e DH apresentaram parâmetros próximos aos observados no grupo CTL-DN, sugerindo uma possível interação entre os hormônios esteroides e a DH na regulação das alterações morfológicas gástricas induzidas isoladamente por cada um desses fatores. Diante disso, são necessárias investigações adicionais, incluindo análises moleculares e funcionais, para elucidar os mecanismos pelos quais o ACO e a DH, individualmente e em combinação, contribuem para as alterações morfológicas observadas.

REFERÊNCIAS

- AL-QAHTANI, S. M. et al. 17 β -Estradiol suppresses visceral adipogenesis and activates brown adipose tissue-specific gene expression. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 29, n. 1, p. 13–26, 2017.
- ALSHBOUL, O. et al. Effect of progesterone on nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate signaling and contraction in gastric smooth muscle cells. **Biomedical Reports**, v. 9, n. 6, p. 511–516, 2018.
- ARMANI, A. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism induces browning of white adipose tissue through impairment of autophagy and prevents adipocyte dysfunction in high-fat-diet-fed mice. **The FASEB Journal**, v. 28, n. 8, p. 3745–3757, 2014.
- CHEN, C. et al. The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease. **Oncology Letters**, v. 18, n. 6, p. 5673–5680, 2019.
- DE LEO, V. et al. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. **Human Reproduction Update**, v. 22, n. 5, p. 634–646, 2016.
- DHONT, Marc. History of oral contraception. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 15, n. sup 2, p. S12–S18, 2010.
- DICKSON, R. B.; EISENFELD, A. J. 17 α -Ethynodiol Estradiol is More Potent than Estradiol in Receptor Interactions with Isolated Hepatic Parenchymal Cells. **Endocrinology**, v. 108, n. 4, p. 1511–1518, 1981.
- FULLER, K. N. Z. et al. Oral combined contraceptives induce liver mitochondrial reactive oxygen species and whole-body metabolic adaptations in female mice. **The Journal of Physiology**, v. 600, n. 24, p. 5215–5245, 2022.
- GUIMARÃES, A. G.C. et al. Morphological alterations in gastrointestinal organs of western-diet obese rats submitted to vertical sleeve gastrectomy or Roux-en-Y gastric bypass. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 93, n. 4, p. e20200884, 2021.

INAGAKI-OHARA, K. *et al.* Leptin receptor signaling is required for high-fat diet-induced atrophic gastritis in mice. **Nutrition & Metabolism**, v. 13, n. 1, p. 7, 2016.

KHALILI, H. Risk of Inflammatory Bowel Disease with Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Current Evidence and Future Directions. **Drug Safety**, v. 39, n. 3, p. 193–197, 2016.

KRATTENMACHER, R. Drosiprenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. **Contraception**, v. 62, n. 1, p. 29–38, 2000.

KUMTEPE, Y. *et al.* Effect of acute and chronic administration of progesterone, estrogen, FSH and LH on oxidant and antioxidant parameters in rat gastric tissue. **Chemico-Biological Interactions**, v. 182, n. 1, p. 1–6, 2009.

MUHN, P. *et al.* Drosiprenone: A novel progestogen with antimineralcorticoid and antiandrogenic activity. **Contraception**, v. 51, n. 2, p. 99–110, 1995.

NAKATANI, T. *et al.* Downregulation of mRNAs Encoding Keratin-Associated Proteins in the Tongue of Mice Fed a High-Fat Diet. **Journal of Hard Tissue Biology**, v. 33, n. 2, p. 93–98, 2024.

OLIVEIRA, C. A. R. *et al.* Combined oral contraceptive in female mice causes hyperinsulinemia due to β-cell hypersecretion and reduction in insulin clearance. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 190, p. 54–63, 2019.

SEQUEIRA, I. *et al.* Immunomodulatory role of Keratin 76 in oral and gastric cancer. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 3437, 2018.

SITRUJK-WARE, R. New progestagens for contraceptive use. **Human Reproduction Update**, v. 12, n. 2, 2006.

SMITH, M. S.; FREEMAN, M. E.; NEILL, J. D. The Control of Progesterone Secretion During the Estrous Cycle and Early Pseudopregnancy in the Rat: Prolactin, Gonadotropin and Steroid Levels Associated with Rescue of the Corpus Luteum of Pseudopregnancy^{1,2}. **Endocrinology**, v. 96, n. 1, p. 219–226, 1975.

STANCZYK, Frank Z.; ARCHER, David F.; BHAVNANI, BHAGU R. Ethynodiol and 17β-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. **Contraception**, v. 87, n. 6, 2013.

UNITED NATIONS. **United Nations Department of Economy and Social Affairs. Population Division 2024. World Contraceptive Use 2024.** Disponível em: <https://www.un.org/development/desa/pd/data/world-contraceptive-use>. Acesso em 04 mar. 2024.

WORLD OBESITY FEDERATION. **Prevalence of adult overweight & obesity (%)**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/tables/prevalence-of-adult-overweight-obesity-2/>. Acesso em: 24 ago. 2024.

XU, C. Y. *et al.* Prognostic Role of Estrogen Receptor α and Estrogen Receptor β in Gastric Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 17, n. 9, p. 2503–2509, 2010.