

**UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO - UNIFENAS**  
**AMARILDO MARCIANO ROSA**

**EFEITO DA DEXAMETASONA SOBRE A MORFOFISIOLOGIA TESTICULAR E  
CORTICAL DA GLÂNDULA ADRENAL EM RATOS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

**ALFENAS - MG**  
**2013**

**UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO – UNIFENAS**  
**AMARILDO MARCIANO ROSA**

**EFEITO DA DEXAMETASONA SOBRE A MORFOFISIOLOGIA TESTICULAR E  
CORTICAL DA GLÂNDULA ADRENAL EM RATOS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

Dissertação apresentada à Universidade José do Rosário Vellano, como parte das exigências do Mestrado em Medicina Veterinária com ênfase em Reprodução Animal para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Antonio Dias Garcia  
Coordenador: Prof. Dr. Carlos Antonio de Carvalho Fernandes

**ALFENAS – MG**

**2013**

Rosa, Amarildo Marciano

Efeito da dexametasona sobre a morfofisiologia testicular e cortical da glândula adrenal em ratos(*Ratus norvegicus*) /.— Amarildo Marciano Rosa.— 2013.

49 f.

Orientador : Prof. Dr José Antônio Dias Garcia  
Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária –Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, 2013.

1.Dexametasona 2. Testículo 3.Adrenal  
I. Título

CDU : 636.05 (043)



## CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

**Título:** "EFEITO DA DEXAMETASONA SOBRE A MORFOFISIOLOGIA TESTICULAR E CORTICAL DA GLÂNDULA ADRENAL EM RATOS WISTAR (*Rattus norvegicus*)".

**Autor:** Amarildo Marciano Rosa

**Orientador:** Prof. Dr. Jose Antonio Dias Garcia


Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de **MESTRE EM MEDICINA VETERINÁRIA – REPRODUÇÃO ANIMAL** pela Comissão Examinadora.

  
Prof. Dr. Jose Antonio Dias Garcia  
Orientador

  
Profa. Dra. Deila Rosély Carneiro

  
Profa. Dra. Marilú Martins Gioso

Alfenas, 24 de maio de 2013.

  
Prof. Dr. Mário Sérgio Oliveira Swerts  
Diretor de Pesquisa e Pós-graduação

## DEDICATÓRIA

A Deus , pela saúde, sabedoria e disposição para o trabalho diário, assim como pela realização deste projeto;

Aos meus pais, Sebastião Marciano Rosa e Amy Chagas Rosa e meus irmãos Adilson Marciano Rosa, Magali Rosa Souza e Miriam Rosa Mambelli, pelo apoio, presença e amor a mim dedicados;

À Juliana Mendonça Chagas Rosa, pelo incentivo e companheirismo;

Aos meus sobrinhos Magno Rezende Marciano Rosa, Matheus Rezende Marciano Rosa, Thales Augusto Rosa Souza, Túlio Henrique Rosa Souza e Jéssica Rosa Mambelli, pela alegria de vê-los crescer;

Aos irmãos agregados ao seio familiar, Aparecida Luciene Rezende Rosa, Paulo Sérgio de Souza e Gilmar Mambelli, pelas palavras de estímulo e confiança;

Aos animais que dignamente contribuíram com suas vidas para o bem da ciência.

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Deila Rosély Carneiro e à Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Yolanda Christina de Souza Loyola, pela amizade e apoio;

Ao Prof. Dr. José Antonio Dias Garcia , pela amizade, dedicação nas correções e orientações neste período de aprendizado;

Ao Coordenador do Mestrado em Medicina Veterinária Prof. Dr. Carlos Antonio de Carvalho Fernandes, professores e funcionários da Unifenas, pela atenção e transmissão de conhecimentos, e ,especialmente, à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marilú Martins Gioso, por sua colaboração na realização do experimento;

Aos colegas de pós-graduação que tornaram mais leve este período de crescimento profissional;

Aos amigos de ontem e hoje, participantes de preciosos momentos, representados pelo Médico Veterinário Dr. Guilherme Pimenta de Pádua Zolini.

“Tudo o que a sua mão encontrar para fazer, faça-o com todo o seu coração”.

*Jesus*

## RESUMO

Rosa, A. M. **Efeito da dexametasona sobre a morfofisiologia testicular e cortical da adrenal em ratos wistar (*Rattus norvegicus*)**.2013, 49 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, MG.

Este trabalho foi realizado nos laboratórios de Reprodução Animal, Farmacologia e Cirurgia Experimental da Universidade José do Rosário Vellano -UNIFENAS, com o objetivo de avaliar alguns aspectos relacionados às alterações morfofuncionais testiculares e da cortical da glândula adrenal em ratos tratados com dexametasona, um anti-inflamatório corticosteroide, com atividade imunossupressiva no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Os experimentos foram realizados para se determinar os parâmetros hematológicos, hormonais e morfofuncionais dos testículos e glândulas adrenais de ratos wistar (*Rattus norvegicus*) submetidos à dexametasona, na dose de 40µg/100g de peso, por 3 dias e 7 dias de aplicação. Os grupos foram formados por 40 ratos Wistar albinos machos, adultos, com peso médio de 330g, divididos em grupos de 10 animais, sendo 10 controle e 10 tratamento, por 3 dias e 10 controle e 10 tratamento, por 7 dias, onde o grupo tratamento recebeu 0,07mL de solução de dexametasona, via intramuscular e o grupo controle recebeu 0,07ml de solução salina, via intramuscular. Os dados obtidos foram expressos por médias  $\pm$  erro padrão da média ( $X \pm EPM$ ), analisados e comparados usando o Teste *t-Student*, com significância de 5% ( $P < 0,05$ ). Foram analisados pelo pacote estatístico GraphPad InStat®, versão 3.00 (GraphPad Software Inc., San Diego, Califórnia, EUA). Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos dexametasona e controle nos parâmetros hematológicos ( $P < 0,05$ ), hormonais ( $P < 0,05$ ) e morfológicos ( $P < 0,05$ ). Não foi evidenciada diferença significativa nos espermogramas. Concluiu-se que a utilização de dexametasona foi responsável pela redução na resposta imune com significativa linfocitopenia, supressão da produção hormonal de cortisol pelas glândulas adrenais, atrofia das glândulas adrenais e pela redução de peso dos animais, representando o efeito catabólico da mesma no organismo. Não houve interferência na estrutura morfofuncional dos testículos de forma significativa, nem houve alteração significativa na concentração de testosterona total.

Palavras-chave: Dexametasona; Testículo; Adrenal



## ABSTRACT

Rosa, A. M. Effect of dexamethasone on morphophysiology testicular and adrenal cortex in wistar rats (*Rattus norvegicus*). 2013, 49 f. Dissertation (master in veterinary medicine) university José do Rosário Vellano, Alfenas, MG.

This work was performed in the laboratories of animal reproduction, pharmacology and experimental surgery, university José do Rosário Vellano-UNIFENAS, in order to evaluate some aspects related to the morphological changes of cortical adrenal glands and testicles in rats treated with dexamethasone, an anti-inflammatory corticosteroid with immunosuppressive activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal. The experiments were conducted to determine the hematological parameters, hormonal and functional morphology of the testicles and adrenal glands of wistar rats (*Rattus norvegicus*) submitted to dexamethasone at a dose of 40 µg/100g weight by 3 days and 7 days of application. The groups were formed by 40 male wistar rats, adult, with average weight of 330g were divided into groups of 10 animals, 10 control and 10 treatment for 3 days and 10 control and 10 treatment for 7 days, where the group treatment received 0.07 ml of dexamethasone intramuscularly and the control group received 0.07 ml of saline intramuscularly. Data were expressed as mean  $\pm$  standard error of mean ( $x \pm \text{sem}$ ), analyzed and compared using the student t-test, with significance level of 5% ( $p < 0.05$ ). Were analyzed by the statistical package graphpad instat<sup>®</sup> \_\_, version 3.00 (graphpad software inc., san diego, california, usa). Significant differences were found between control and dexamethasone groups in hematological parameters ( $p < 0.05$ ), hormonal ( $p < 0.05$ ) and morphological ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference in spermiograms. It was concluded that the use of dexamethasone was responsible for the reduction in immune response with a significant lymphopenia, hormonal suppression of cortisol production by the adrenal glands atrophy of adrenal glands, and reduction in weight of the animals, representing the same catabolic effect on body. No interference in the structure of the testicles morphofunctional significantly, nor were there significant changes in the concentration of total testosterone.

Keywords: dexametasona; Testicle; Adrenal

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELA 1- PARÂMETROS DO HEMOGRAMA DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i> SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM DEXAMETASONA-40µG/100G, POR 3 DIAS. ....	26
TABELA 2- PARÂMETROS DO HEMOGRAMA DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i> SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM DEXAMETASONA-40µG/100G, POR 7 DIAS.....	27
TABELA 3- CONCENTRAÇÃO SÉRICA HORMONAL DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i> SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM DEXAMETASONA-40µG/100G, POR 3 DIAS.....	28
TABELA 4 - CONCENTRAÇÃO SÉRICA HORMONAL DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i> SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM DEXAMETASONA-40µG/100G, POR 7 DIAS.....	28
TABELA 5- PARÂMETROS DE ESPERMOGRAMA DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i> SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM DEXAMETASONA-40µG/100G, POR 3 DIAS.....	29
TABELA 6- PARÂMETROS DE ESPERMOGRAMA DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i> SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM DEXAMETASONA-40µG/100G, POR 7 DIAS.....	29
TABELA 7- PARÂMETROS MORFOLÓGICOS DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i> SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM DEXAMETASONA-40µG/100G, POR 3 DIAS.....	30
TABELA 8- PARÂMETROS MORFOLÓGICOS DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i> SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM DEXAMETASONA-40µG/100G, POR 7 DIAS.....	31
FIGURA 1- MORFOLOGIA CORTICAL DA GLÂNDULA ADRENAL.....	32
FIGURA 2- MORFOLOGIA TESTICULAR.....	33

## SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO .....	11
1.1 OBJETIVOS .....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	13
2.1 CARACTERÍSTICAS DOS CORTICOSTEROIDES.....	13
2.2 DEXAMETASONA.....	14
2.3 AÇÃO DOS GLICOCORTICOIDES SOBRE AS ADRENAIS.....	15
2.4 AÇÃO DOS GLICOCORTICOIDES SOBRE OS TESTÍCULOS E PRODUÇÃO DE TESTOSTERONA .....	17
2.5 AÇÃO DA DEXAMETASONA SOBRE OS PARÂMETROS SANGUÍNEOS.....	21
2.6 AÇÃO DA DEXAMETASONA SOBRE O METABOLISMO PROTÉICO.....	21
3 MATERIAL E MÉTODO .....	22
3.1 LOCAL .....	22
3.2 SOLUÇÃO DE DEXAMETASONA .....	22
3.3 PROTOCOLO ANIMAL.....	22
3.4 ANÁLISES HEMATOLÓGICAS .....	23
3.5 DETERMINAÇÃO DO PESO CORPORAL , MORFOMETRIA TESTICULAR E ADRENAL .....	23
3.6 COLETA DE SÊMEN E ANÁLISE FUNCIONAL TESTICULAR .....	24
3.7 ANÁLISE DAS LÂMINAS DAS ADRENAIS E TESTÍCULOS .....	24
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	25
4 RESULTADOS.....	26
5 DISCUSSÃO .....	34
6 CONCLUSÕES.....	39
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	40
8 ARTIGO .....	49

## 1 INTRODUÇÃO

Muito se sabe a respeito do amplo espectro de ação, indicações e efeitos colaterais dos glicocorticoides. Os glicocorticoides têm ação reconhecida em todos os tecidos do organismo e são utilizados no tratamento de distúrbios inflamatórios, alérgicos e imunomediados.

A dexametasona é um fármaco sintético inserido no grupo dos glicocorticoides e possui inúmeras atividades, sendo um potente anti-inflamatório esteroide de longa ação. Possui também efeito imunossupressor. Por todos estes efeitos benéficos tornou-se um fármaco amplamente utilizado na clínica médica. Apesar de apresentar tantos benefícios, este glicocorticoide sintético causa vários efeitos colaterais, que podem ser minimizados pela utilização por um menor período de tempo possível, haja vista que a dexametasona, por efeito da retroalimentação negativa, chega ao hipotálamo e à adeno-hipófise e inibe a produção do Hormônio Liberador de Corticotrofina(CRH) e do Hormônio Adrenocorticotrófico(ACTH).

Há controvérsias em relação à atrofia da região cortical da adrenal em pacientes submetidos à terapêutica curta com dexametasona, por 3 a 7 dias, em casos agudos, bem como sobre a recomendação da retirada gradual ou abrupta da droga nesse protocolo terapêutico. Além disso, há carência de informações sobre os seus efeitos na reprodução, principalmente relacionadas aos machos, justificando a necessidade de desenvolvimento de pesquisa que venha a contribuir nesse aspecto, mais especificamente envolvendo sua ação sobre a morfofuncionalidade testicular.

## **1.1 OBJETIVOS :**

### **1.1.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar o efeito da dexametasona sobre a morfofisiologia testicular e cortical da glândula adrenal em ratos wistar (*Rattus norvegicus*).

### **1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar e comparar os parâmetros do hemograma de *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com dexametasona por 3 e 7 dias em relação aos grupos controles;
- Dosar e comparar as concentrações séricas da testosterona total e cortisol e concentração plasmática de ACTH de *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com dexametasona por 3 e 7 dias em relação aos grupos controles ;
- Qualificar e quantificar o espermograma nos parâmetros motilidade, vigor e concentração espermática e comparar os resultados entre os *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com dexametasona por 3 e 7 dias em relação aos grupos controles.
- Analisar histologicamente possíveis alterações das glândulas adrenais e testículos e determinar a espessura das zonas da cortical da adrenal e o diâmetro das células de Leydig de *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com dexametasona por 3 e 7 dias em relação aos grupos controles ;
- Determinar e comparar peso corporal, peso das glândulas adrenais , razão peso da glândula(mg)/peso corporal(g) e peso, comprimento, largura e espessura de testículos de *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com dexametasona por 3 e 7 dias em relação aos grupos controles;

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CARACTERÍSTICAS DOS CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides são hormônios esteroides sintetizados a partir do colesterol na porção cortical das glândulas adrenais e são classificados como mineralocorticoides, glicocorticoides e esteroides sexuais (SPINOSA et al., 1999). Em estudos de Esteban et al. (1991) há a descrição de que o hipotálamo sintetiza o Hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a hipófise a secretar o Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH), que induz a Zona fasciculada do córtex adrenal a sintetizar cortisona.

A estrutura molecular dos glicocorticoides é o ciclopentanoperidrofenantreno, derivado do colesterol que consiste em 3 anéis hexano e 1 anel pentano. Todos os glicocorticoides, naturais e sintéticos, são variações dessa estrutura e precisam de um grupo 11-hidroxilo para ter efeito, com diferentes potências, meias vidas, metabolismos e efeitos mineralocorticoides (SCHIMMER e PARKER (1996).

Segundo Gaunt (1975), fato marcante dentro da medicina foi a utilização de corticoterapia para o tratamento de artrite reumatoide, em 1949, por Philip Hench. A denominação glicocorticoide é devida à atuação sobre o metabolismo dos carboidratos, entretanto, essa é apenas uma entre outras ações no organismo, pois também agem no metabolismo de proteínas, gorduras e purinas, além de influenciar no equilíbrio hidroeletrólítico (CALVERT e CORNELIUS, 1990).

Baxter et al. (1988) e Feldman et al. (1992) em estudo sobre o mecanismo de ação dos glicocorticoides, descrevem que a mediação da ação é feita por receptores intracelulares, chamados receptores de glicocorticoides, presentes em praticamente todas as células do organismo, que são ativados pelo glicocorticoide por meio de difusão passiva através da membrana lipídica, direcionando-se ao núcleo celular, onde poderão transcrever de 10 a 100 genes relacionados à inflamação e imunidade (WERTH et al. 2000).

Segundo Blackwell (1980), os corticosteroides impedem a adesão dos neutrófilos às células endoteliais nas áreas de inflamação, não permitindo a

produção enzimática conversora de plasminogênio em plasmina, possibilitando a migração de leucócitos.

Em bovinos, de acordo com a dose, o glicocorticoide apresenta imunossupressão, representada por linfocitopenia e eosinopenia(DOHERTY et al., 1995). Em cães, em estudos de Feldman e Nelson (1991), a administração de altas doses de glicocorticoides de longa ação, leva à diminuição na produção de anticorpos. Segundo Fekety (1992), há alteração na função dos macrófagos, monócitos e neutrófilos, com depressão da fagocitose e a migração dessas células aos locais da inflamação.

Spinosa et al.(1999) relataram a impossibilidade de se dissociar a atividade anti-inflamatória e imunossupressora dos corticosteroides dos efeitos metabólicos gerais,entretanto, devido ao seu amplo espectro de ação nas doenças inflamatórias, alérgicas e imunomediadas, são utilizados com grande frequência na clínica médica.

Entre os efeitos secundários, pelo uso contínuo, estão a interferência na vascularização, na secreção gástrica, na inibição da cicatrização, na reconstituição da mucosa e atrofia muscular (BEVIER, 1990); (SPINOSA et al., 1999). Feldman e Nelson (1991) observaram efeitos catabólicos no metabolismo e, segundo Caldefiechazet et al.,(2001) e Savary et al.(2001), é notável a redução de peso corporal em ratos tratados com o glicocorticoide dexametasona. Pesquisas estão sendo feitas para que ocorram menores efeitos mineralocorticoides e maiores efeitos anti-inflamatórios (WAND e NEVY(1985);(WESTERHOF e PELLICAN, 1995).

Tyrrel et al.(1988) informaram que devido a diferentes concentrações plasmáticas de proteínas carreadoras e cinética específica, há diferentes efeitos colaterais entre indivíduos que recebem a mesma dose de corticosteroide.

A absorção dos glicocorticoides ocorre na parte proximal do jejuno, alcançando o pico plasmático 30 a 90 minutos após a ingestão e a metabolização é essencialmente hepática. (LESTER,1989).

## 2.2 DEXAMETASONA

Trata-se de um glicocorticoide sintético, utilizado em clínica médica principalmente como droga inicial, pois leva à inibição de migração leucocitária ao

sítio de inflamação em poucas horas após a administração. Geralmente é substituída por outro glicocorticoide sintético, a prednisona ou prednisolona, para manutenção da terapêutica em doenças de longo tempo de recuperação. A dexametasona pode levar a efeitos colaterais indesejáveis em terapia de longo prazo em cães e gatos (MULLER, 1989).

### 2.3 AÇÃO DOS GLICOCORTICOIDES SOBRE AS ADRENAIS

As adrenais são órgãos retroperitoniais, achatados e em forma de meia lua, que estão localizados sobre o polo superior de cada rim. Quando seccionadas observa-se duas regiões distintas: O córtex, localizado na periferia junto a capsula que envolve a adrenal, e a medula, região central. O córtex está subdividido em três partes (zonas glomerulosa, fasciculada e reticulada), sendo o sítio da síntese dos hormônios corticosteroides (Fonseca et al., 2009). A zona glomerulosa localiza-se na parte externa do córtex, e suas células se dispõem em grupamentos globosos, envolvidos por capilares, sendo essas pequenas, cilíndricas, de núcleo esférico e citoplasma acidófilo contendo grumos basófilos e gotículas de lipídios; a zona fasciculada é a região intermediária do córtex e suas células são dispostas em forma de cordões paralelos entre si. Entre cada cordão de células se encontra um capilar, suas células são poliédricas e contém um grande número de gotículas lipídicas; a zona reticulada, região mais interna do córtex, faz divisa com a camada medular e apresenta uma estrutura tridimensional na forma de redes entrelaçadas. Suas células são menores que as demais zonas, têm citoplasma acidófilo, pequena quantidade de lipídeo, podendo apresentar grânulos pardos (TORRES, 2008).

A medula adrenal, porção central da glândula, é composta por células cromafins, as quais sintetizam e secretam catecolaminas, especialmente adrenalina, além de outros neuro-hormônios (Fonseca et al., 2009). A dexametasona é um corticosteroide sintético e que em altas concentrações na corrente sanguínea, por efeito da retroalimentação negativa, chega ao hipotálamo e a adeno-hipófise e inibe a produção, respectivamente, do Hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) (Torres, 2008). Em estudos de Barcellos (2010) foram avaliadas as influências crônicas do exercício aeróbico e da administração de



dexametasona em baixas concentrações, por um período de 10 semanas, no peso das adrenais, onde se pressupõe uma associação entre atividade funcional glandular e processos de hipertrofia ou de hiperplasia celular. Segundo Torres (2008) existem evidências que camundongos tratados com dexametasona durante 14 dias apresentam uma diminuição lenta e sustentada do tamanho do córtex e do número de células que compõem o córtex da adrenal. Em estudos de Pauli et al.(2005), a administração de glicocorticoides sintéticos em altas doses provoca alterações sobre o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA), com consequente redução na secreção de cortisol pelas adrenais. Pode também suprimir a secreção do Hormônio Adrenocorticotrófico(ACTH) e a retirada abrupta do glicocorticoide pode deixar o organismo deficiente em cortisol endógeno. Neste mesmo trabalho Pauli et al.(2005), concluem que baixas concentrações de dexametasona promovem inúmeras alterações no metabolismo e na funcionalidade do eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA), que, em longo prazo, podem ser acentuadas. Em um outro trabalho Pauli (2005) reforça que a hipersecreção de cortisol ou a administração terapêutica em longo prazo dos análogos do cortisol para várias doenças resulta em uma série de efeitos adversos, com atrofia funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA). Segundo estudos de Souza et al. (2001) as adrenais das ratas mães, tratadas com betametasona, e os seus fetos, apresentaram extensa vacuolização do citoplasma das células das camadas glomerulosa e fasciculada do córtex, caracterizando acúmulo de colesterol devido ao estado de supressão adrenal pelo uso do corticoide exógeno. Neste mesmo estudo Souza et al.(2001), comparando seus resultados aos de outro experimento também envolvendo ratas, em que os autores concluíram que mesmo uma dose única de dexametasona (1,5 mg por kg de peso) no período antenatal crítico de desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA), promoveu mudanças na função e estrutura das adrenais fetais, também parcialmente detectadas durante o período neonatal. Apuraram a diminuição significativa no volume das zonas capsular, glomerulosa e reticular e também no peso das adrenais dos conceptos.

A correlação entre parâmetros clínicos e hormonais da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA) não tem sido demonstrada regularmente, enquanto que a administração de glicocorticoides por longo período mostra uma

variação importante em suprimir a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA)(CHRISTY,1973).

Melby(1974)já dizia: “supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é um dos mais prevalentes e potencialmente danosos riscos induzidos pela corticoterapia”. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA) em pacientes em corticoterapia é bem estabelecida, identificando anormalidades nos níveis basais de cortisol sérico e em resposta ao estímulo com ACTH exógeno ou ao stress(FAIÇAL e KATER,1991). Em estudos de Schlaghecke et al.(1992), a função do eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA) não pôde ser demonstrada por nenhuma dose, duração ou dosagem de cortisol plasmático.Segundo Richter et al.(2002 )alguns autores acreditam que o uso de glicocorticoide por menos de 3 semanas não suprime o eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA)), enquanto outros autores relatam que doses suprafisiológicas de glicocorticoides suprime o eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA) em apenas 5 dias(KRASNER,1999).

Em estudos de Amatruda et al.( 1965) demonstrou-se que há a ocorrência de certo grau de supressão do eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) com níveis esteroidais séricos normais, denominada Insuficiência adrenal relativa.

Furst et al.(2011) informaram que até 3 semanas, mesmo em altas doses, a retirada do glicocorticoides pode ser feita sem necessidade de desmame e sem consequências clínicas, corroborando o que diz Damiani et al.(2001) quando preconiza que a terapêutica por 7 dias, em qualquer dose, permite a retirada abrupta dos mesmos.Richter et al.(2002), em estudo recente, não encontrou evidências para se recomendar alguma maneira específica para a retirada dos glicocorticoides.

## 2.4 AÇÃO DOS GLICOCORTICOIDES SOBRE OS TESTÍCULOS E PRODUÇÃO DE TESTOSTERONA

Segundo Dyce et al. (1997), o Sistema Reprodutivo do macho é formado pelos testículos, que são gônadas pares produtoras de espermatozoides e hormônios; ductos gonadais pares, formados por epidídimo e ducto deferente que transportam

os produtos exócrinos do testículo para a uretra; um conjunto de glândulas acessórias: glândula ampular, glândula vesicular, próstata, glândula bulbouretral, que contribuem para o volume do sêmen, que não estão presentes nas espécies animais; a uretra masculina, que se estende de um óstio interno no colo da bexiga até um óstio externo na extremidade livre do pênis, por onde passam urina e sêmen; o pênis, órgão copulador masculino, o escroto e o prepúcio. Os testículos localizam-se dentro do processo vaginal, que é uma extensão do peritônio que atravessa pelo canal inguinal e situam-se fora do abdomen, no escroto. Os vasos e os nervos alcançam os testículos no funículo espermático, que se posiciona dentro do processo vaginal; o ducto deferente acompanha os vasos, mas se separa deles no orifício do processo vaginal para se unir à uretra. Além de permitir a passagem do processo vaginal e de seu conteúdo, o canal inguinal também dá passagem a vasos e nervos para o suprimento da genitália externa (Hafez & Hafez, 2004). Os espermatozoides deixam o testículo pelos ductos eferentes e vão em direção ao ducto espiralado do epidídimo, que continua como ducto deferente. As glândulas acessórias eliminam seus conteúdos no ducto deferente ou na porção pélvica da uretra (Hafez & Hafez, 2004). As glândulas ou vesículas seminais, a próstata e as glândulas bulbouretrais, lançam suas secreções dentro da uretra, onde se misturam com o fluido secretado pelos testículos, assim, são muitas vezes denominadas de glândulas sexuais acessórias. As glândulas vesiculares são órgãos pares que estão ausentes no carnívoro e que, portanto, não se acredita serem essenciais para a reprodução. As glândulas prostáticas são encontradas em quase todos os mamíferos, ocorrendo dois tipos: o disseminado em ovinos e caprinos e o lobulado em equinos e caninos, já o touro e o porco possuem uma próstata que reúne as características de ambos os tipos. O par de glândulas bulbo uretrais está ausente no cão e é muito pequeno no gato (Ellenport, 1986). Os testículos dos mamíferos devem ser mantidos em uma temperatura mais baixa que a do corpo, para um funcionamento eficiente. Características anatômicas dos testículos e do escroto permitem a regulação da temperatura testicular. Em condições de frio, os músculos lisos no interior do funículo espermático e túnica albugínea se contraem, elevando o testículo, enrugando e engrossando a parede do escroto. Em condições de calor, os músculos relaxam, abaixando o testículo para o interior do escroto penduloso e de parede fina. As vantagens oferecidas por esse mecanismo são realçadas pela

relação especial das artérias e veias(Hafez & Hafez 2004).Histologicamente, os testículos são órgãos exócrinos e endócrinos combinados onde a porção exócrina é uma glândula tubular composta enovelada cujo produto de secreção holócrina são os espermatozoides. A porção endócrina é representada pelas células intersticiais de Leydig e pelas células de sustentação de Sertoli. O envoltório testicular caracteriza-se por uma cápsula de tecido conjuntivo denso revestido pela túnica serosa, cujo tecido conjuntivos e mesclado ao da túnica albugínea. O parênquima do órgão é formado pelas células de revestimento dos túbulos seminíferos e seus ductos, assim como pelas células intersticiais de Leydig. Os túbulos seminíferos são responsáveis pela produção de espermatozoides, apresentando-se enovelados(Banks 1992, George & Castro 1998, Gartner 1999, Junqueira& Carneiro 2004, Kerr 2000).O ducto do epidídimo apresenta epitélio da mucosa pseudoestratificado prismático com estereocílios, a lâmina própria é formada por tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado, a muscular da mucosa é circular e se espessa à medida que se aproxima da cauda do epidídimo. O ducto deferente sai do epidídimo e termina na uretra prostática,onde despeja seu conteúdo. É caracterizada por um lúmen estreito e espessa camada muscular lisa. O músculo liso sofre contrações peristálticas que auxiliam na expulsão do sêmen durante a ejaculação (Junqueira & Carneiro 2004).No que se referem às glândulas acessórias, de forma geral,todas elas são glândulas tubulares ramificadas ou tubuloalveolares ramificadas dispostas em unidades tubulares.O epitélio glandular é formado pelo revestimento prismático simples que é contínuo com o epitélio pseudoestratificado ou de transição dos ductos excretorios (Menezes et al.2010).O sêmen é a suspensão celular líquida contendo espermatozoides e a secreção dos órgãos acessórios do trato genital masculino. A porção fluida dessa suspensão, que é formada na ejaculação, é conhecida como plasma seminal (Hafez & Hafez 2004).

Taha et al. (1981) , em estudos com cães Beagle, utilizaram 2 mg de betametasona injetável, 2 vezes por semana, por 90 dias e demonstraram alterações nas características seminais, redução do volume ejaculado, concentração de espermatozoides e na concentração de testosterona plasmática, desde o primeiro dia de tratamento, além de atrofia testicular e infertilidade.

Feldman e Nelson (1991) constataram que a medicação com dexametasona, com doses iniciais de 0,5 mg/kg, reduzida a 0,25 mg/kg e então para 0,125 mg/kg,

durante 21 dias em cães leva à oligospermia pela supressão do FSH e LH, mas não ocorreram alterações na libido e na morfologia externa dos órgãos reprodutivos, bem como no aspecto do sêmen, no vigor dos espermatozoides e na porcentagem dos espermatozoides anormais no ejaculado. Em estudos de Weiss et al., (2001), a utilização de dexametasona em cães levou a uma redução significativa no volume do ejaculado, na concentração espermática e no número total de espermatozoides no ejaculado, assim como na concentração de testosterona.

Thibier et al., (1976) concluíram que a dexametasona diminui a liberação de Hormônio Luteinizante (LH) e suprime a secreção de testosterona ao utilizarem 20 mg de dexametasona em touros e constataram que as concentrações de LH decresceram após a aplicação, assim como as concentrações de testosterona. Boly et al. (1994) observaram que a administração de 20 mg de dexametasona intramuscular diminui drasticamente as concentrações de LH e testosterona em touros. Horn et al. (1999) demonstraram que a aplicação de 20 mg de dexametasona durante sete dias consecutivos em touros induziu à degeneração testicular levou a um decréscimo qualitativo significativo no aspecto do ejaculado, turbilhamento e vigor dos espermatozoides.

Alkass (2009) utilizou dexametasona em aplicações semanais, por três semanas, e observou aumento no volume do ejaculado e motilidade espermática, sem alteração na concentração espermática e concentração plasmática de testosterona em ovinos. Tohei et al., (1997) demonstraram diminuição nos níveis plasmáticos de testosterona em ratos machos tratados com dexametasona.

Thibier e Roland (1976), Sarakura (1975) e Crilly (1978), Bambino e Hsueh (1981) verificaram que os glicocorticoides reduziram a produção de testosterona gonadal e andrógenos adrenais, causando alterações negativas na espermatogênese. Hsueh et al., (1978) observaram inibição de produção de testosterona pelas células de Leydig.

A relação entre concentrações sanguíneas aumentadas de cortisol com níveis de Hormônio luteinizante (LH) e testosterona basais foi feita por Welsh et al. (1979), relação essa não observada na espécie humana por Doerr e Pirke (1976), que evidenciaram inibição da síntese de testosterona pelas altas concentrações plasmáticas de cortisol ou dexametasona.

Os efeitos inibitórios são observados principalmente pela utilização de altas dosagens de glicocorticoides, sendo a redução da concentração plasmática de testosterona devida à inibição da produção de Hormônio Luteinizante(LH),por retroalimentação negativa, bem como pela ação direta sobre os testículos(VREEBURG,1984).

## 2.5 AÇÃO DA DEXAMETASONA SOBRE OS PARÂMETROS SANGUÍNEOS

### EFEITOS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO CELULAR E RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Segundo Parillo(1979) e Altman(1981);Boumpas(1993) e Cidlowski(1996) , a utilização de glicocorticoides leva à linfocitopenia, monocitopenia e eosinopenia por promover redistribuição aos órgãos linfáticos, havendo a movimentação de células da circulação para dentro de compartimentos corporais tais como medula óssea, baço, linfonodos e ducto torácico e também por alterações nas moléculas de adesão e eventual apoptose celular.

Segundo Fauci(1976) e Goulding(1998) ocorre também neutrofilia, proveniente da diminuição da marginação endotelial, aumento da saída de neutrófilos da medula para a corrente sanguínea e diminuição de sua migração dos vasos para os tecidos,além de vasoconstrição e diminuição da permeabilidade capilar, porém não há aumento no número de neutrófilos e sua função não está afetada.

## 2.6 AÇÃO DA DEXAMETASONA SOBRE O METABOLISMO PROTÉICO

Em estudos de Amatruda(1985), Kanda(1999), Sesti(2001) e Valente(2001), a utilização de glicocorticoides leva à elevação na atividade proteolítica no tecido muscular com conseqüente atrofia muscular e diminuição da massa muscular por inibição da síntese protéica e aumento do catabolismo protéico.

### 3 MATERIAL E MÉTODO

#### 3.1 LOCAL

Este trabalho foi realizado nos laboratórios de Reprodução Animal, Farmacologia e Cirurgia Experimental da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS, Alfenas-MG, no período de 12/06/12 a 02/07/12.

#### 3.2 SOLUÇÃO DE DEXAMETASONA

Foi usada para os experimentos a solução injetável de dexametasona 2mg/Veículo q.s.p.1,0 mL- Nome comercial: Azium®Solução Injetável 10 mL .

#### 3.3 PROTOCOLO ANIMAL

Foram utilizados 40 ratos Wistar albinos (*Rattus norvegicus*) machos, adultos, com idade média de 120 dias e peso médio de 330g , fornecidos pelo Biotério Central da Universidade José do Rosário Vellano- UNIFENAS, Alfenas-MG. Os animais foram alimentados com ração comercial Nuvital® e água “*ad libitum*”, submetidos a ciclo fotoperiódico 12h claro/escuro, durante todo o experimento, em sala climatizada a  $23 \pm 2^{\circ}$  C, e em caixas de polipropileno adequadas à sua manutenção e divididos em 4 grupos experimentais. Cada grupo foi formado por 10 animais, sendo 10 controle e 10 tratamento por 3 dias, e 10 controle e 10 tratamento, por 7 dias, sendo que o grupo tratamento recebeu 0,07mL de solução de dexametasona,na dose de 40µg/100g de peso, via intramuscular e o grupo controle recebeu 0,07mL de solução salina, via intramuscular.

Os experimentos foram realizados para se determinar os parâmetros hematológicos, séricos e plasmáticos hormonais e morfofuncionais dos testículos e região cortical das glândulas adrenais

Todo o protocolo experimental teve aprovação prévia pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da UNIFENAS, parecer nº 019 A/2010.

### 3.4 ANÁLISES HEMATOLÓGICAS

#### 3.4.1 Colheita de sangue

Imediatamente após o procedimento anestésico, a coleta de sangue foi feita por punção intracardíaca com agulha descartável, calibre 25x7mm, acoplada a seringa descartável de 10 mL, sendo retirado 10 mL de sangue. Esse sangue foi dividido em 3 frascos: a) 2 mL foram colocados em tubo plástico marca Eppendorf, com 20µL de anticoagulante EDTA para análise do hemograma; b) 5 mL foram colocados em tubo de ensaio sem anticoagulante destinado à obtenção de soro sanguíneo para análise da concentração sérica de cortisol e testosterona; c) 3 mL foram colocados em tubo de ensaio com anticoagulante EDTA, destinados à obtenção de plasma para análise da concentração plasmática do ACTH.

#### 3.4.2 Hemograma

O exame foi realizado no Laboratório Carlos Chagas, em Alfenas-MG, em aparelho de contagem automatizado Cell DYN 1400, Laboratórios Abbott-USA.

#### 3.4.3 Dosagens Hormonais

O exame foi realizado no Laboratório Álvaro, em Curitiba-PR, em aparelho Beckman counter-USA, pelo método eletroquimioluminométrico; Sangue-Controle Alto/Médio/Baixo- Lote 068900. Foi determinada a concentração plasmática de ACTH e as concentrações séricas de Cortisol e Testosterona Total.

### 3.5 DETERMINAÇÃO DO PESO CORPORAL , MORFOMETRIA TESTICULAR E ADRENAL

Os animais foram previamente pesados e posteriormente anestesiados seguindo o protocolo anestésico com Cloridrato de Xilazina (Rompun®2%2g/10mL)-40mg (0,2ml),IM em associação com Cloridrato de Ketamina(Ketamin®50mg/mL)-10mg (0,2ml),IM.(MASSONE,2008). Em seguida, foram posicionados em decúbito dorsal, assepsiados e, através de incisão cutânea e subcutânea, na porção medial escrotal bilateralmente, atingindo a fáscia espermiática até a camada parietal da túnica vaginal, foram exteriorizados os testículos e realizada a exérese dos mesmos. As glândulas adrenais direita e esquerda foram retiradas via laparotomia . Os



testículos e glândulas adrenais extraídos foram pesados em balança analítica, sendo os testículos medidos em seu comprimento, largura e espessura e tanto testículos quanto glândulas adrenais foram colocados em solução de formol salino a 10%. Ambos foram encaminhados ao SVO-Serviço de verificação e óbitos de Alfenas, para o processamento histológico convencional (Junqueira *et al.*, 1979). A coloração utilizada na confecção das lâminas foi Hematoxilina-Eosina (HE). Os animais foram submetidos à eutanásia por deslocamento cervical, imediatamente após a colheita do material a ser analisado.

### 3.6 COLETA DE SÊMEN E ANÁLISE MORFOFUNCIONAL TESTICULAR

O sêmen foi coletado através de dissecação do epidídimo esquerdo e direito e, através de movimento de compressão dos mesmos, no sentido cabeça-cauda, com pinça anatômica de dissecação, foi obtida amostra da secreção espermática. O material foi transferido para 500µL de solução fisiológica a 0,9% em placa de Petri previamente aquecida a 36°C. O material foi homogeneizado e a motilidade e vigor foram verificados em microscópio óptico, sendo que a motilidade foi avaliada em uma escala de 0 a 100% e o vigor em uma escala de 1 a 5.

A concentração espermática foi verificada em microscópio óptico a partir de uma alíquota de 20µl que foi tomada dessa mistura e transferida para o volume de 500µL de solução de formol salino a 10%, diluição 1/100, para imobilização dos espermatozóides. Em seguida, as áreas superiores e inferiores da câmara de Neubauer foram preenchidas com essa amostra. Adquiriu-se o número de espermatozóides pela média dos valores encontrados nos cinco quadrantes, em diagonal, de cada área. Foi feita a média dos valores encontrados nos testículos esquerdo e direito e multiplicou-se o valor encontrado por  $0,5 \times 5 \times 10^6$  e o valor obtido resultou no valor final em número de espermatozoides/mL, que é a unidade referencial do spermograma. (Oshio, L.T.2009).

### 3.7 ANÁLISE DAS LÂMINAS DAS ADRENAIS E TESTÍCULOS

As lâminas das adrenais direita e esquerda foram analisadas em microscópio óptico, em corte transversal, em sua porção cortical e fotografadas em aumento de 100 vezes. Suas Zonas Glomerulosa, Fasciculada e Reticulada foram medidas em sua espessura, através de programa de análise de imagens UTHSCSA-Image Tool

for Windows-Versão 2.00- University of Texas Health Science Center in San Antonio-USA, calibrado na escala de 10x.As porções corticais das adrenais esquerda e direita foram medidas em conjunto e separadamente em suas Zonas Glomerulosa, Fasciculada e Reticulada, em 10 pontos distribuídos aleatoriamente em cada uma delas, em 5 campos diferentes para cada animal.

As lâminas dos testículos foram analisadas em microscópio óptico, em corte transversal e fotografadas em aumento de 400 vezes. As células de Sertoli, Linhagem espermática e de Leydig foram analisadas, sendo que as Células de Leydig foram medidas em seu diâmetro, através de programa de análise de imagens UTHSCSA-Image Tool for Windows-Versão 2.00- University of Texas Health Science Center in San Antonio-USA, calibrado na escala de 10x. As células de Leydig dos testículos esquerdo e direito foram medidas em toda a sua extensão celular, sendo selecionadas 10 células com melhores contornos e núcleos evidentes, em 5 campos diferentes para cada animal.

### 3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

.Os dados obtidos foram expressos por médias  $\pm$  erro padrão da média ( $X \pm EPM$ ), analisados e comparados usando o Teste *t-Student*, com significância de 0,05 (  $P < 0,05$ ). Foram analisados pelo pacote estatístico GraphPad InStat@\_, versão 3.00 (GraphPad Software Inc., San Diego, Califórnia, EUA).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 – INFLUÊNCIA DA CORTICOTERAPIA COM DEXAMETASONA SOBRE OS PARÂMETROS DE HEMOGRAMA

Na análise dos parâmetros do hemograma com 3 dias de tratamento com dexametasona, observou-se no eritrograma aumento dos valores de hemoglobina (Hgb), hematócrito (H), hemoglobina corpuscular média(HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média(CHCM), quando comparado com seu controle. Porém, não alterou o número de eritrócitos e o volume corpuscular médio(VCM) (Tabela 1). No leucograma, o tratamento com dexametasona levou à neutrofilia e linfocitopenia e não alterou os outros parâmetros (Tabela 1). A corticoterapia com dexametasona, neste protocolo experimental, não alterou a contagem de plaquetas (Tabela 1).

Tabela 1- Parâmetros do Hemograma de *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com Dexametasona-40µg/100g, por 3 dias.

Parâmetros	3 dias		
	CT (n=10)	DX (n=10)	
E r i t r o g r a m a	Eritrócitos milhões/mm <sup>3</sup>	6,85±0,27 <sup>a</sup>	7,26±0,11 <sup>a</sup>
	Hemoglobina g/dL em 100 ml	12,31±0,44 <sup>a</sup>	13,84±0,23 <sup>b</sup>
	Hematócrito ml/dL	35,04±1,2 <sup>a</sup>	38,34±0,7 <sup>b</sup>
	HCM picog de Hb	18,00±0,18 <sup>a</sup>	19,06±0,21 <sup>b</sup>
	CHCM g/dL	35,15±0,20 <sup>a</sup>	36,11±0,20 <sup>b</sup>
	VCM fl(fentolitros)	51,21±0,4 <sup>a</sup>	52,76±0,5 <sup>a</sup>
L e u c o g r a m a	Leucócitos Nr/mm <sup>3</sup>	8.442±1168 <sup>a</sup>	7.912±455 <sup>a</sup>
	Neutrófilos Nr/mm <sup>3</sup>	2.180±246 <sup>a</sup>	5.838±396 <sup>b</sup>
	Bastonetes Nr/mm <sup>3</sup>	225±35 <sup>a</sup>	371±67 <sup>a</sup>
	Segmentados Nr/mm <sup>3</sup>	2.024±235 <sup>a</sup>	5.215±448 <sup>b</sup>
	Eosinófilos Nr/mm <sup>3</sup>	70,8±18,4 <sup>a</sup>	99,2±13 <sup>a</sup>
	Linfócitos Nr/mm <sup>3</sup>	5.633±987 <sup>a</sup>	2.780±641 <sup>b</sup>
	Monócitos Nr/mm <sup>3</sup>	0	0
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	793.428±64.741 <sup>a</sup>	775.111±45.830 <sup>a</sup>	

Os resultados foram expressos em média± EPM. Letras diferentes representam diferença significativa (P<0,05).

Na análise do hemograma com 7 dias de tratamento com dexametasona não se observou nenhum efeito da mesma sobre os parâmetros do eritograma (Tabela 2). A corticoterapia com dexametasona por 7 dias induziu à neutrofilia e linfocitopenia, porém não alterou os demais parâmetros do leucograma (Tabela 2). Neste protocolo experimental observou-se que a dexametasona induziu a trombocitopenia (Tabela 2).

Tabela 2- Parâmetros do Hemograma de *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com Dexametasona-40µg/100g, por 7 dias.

Parâmetros	7 dias	
	CT(n=10)	DX(n=10)
Eritrócitos milhões/mm <sup>3</sup>	7,58±0,16 <sup>a</sup>	7,82±0,18 <sup>a</sup>
Hemoglobina g/dL em 100 ml	13,4±0,22 <sup>a</sup>	14,1±0,30 <sup>a</sup>
Hematócrito ml/dL	39,05±0,79 <sup>a</sup>	40,95±0,88 <sup>a</sup>
HCM picog de Hb	17,69±0,18 <sup>a</sup>	18,20±0,21 <sup>a</sup>
CHCM g/dL	34,34±0,20 <sup>a</sup>	34,71±0,17 <sup>a</sup>
VCM fl(fentolitros)	51,5±0,45 <sup>a</sup>	52,4±0,53 <sup>a</sup>
Leucócitos Nr/mm <sup>3</sup>	6.937±241,9 <sup>a</sup>	6.462±461,7 <sup>a</sup>
Neutrófilos Nr/mm <sup>3</sup>	1.674±165 <sup>a</sup>	4.157±388 <sup>b</sup>
Bastonetes Nr/mm <sup>3</sup>	142,5±15,9	0
Segmentados Nr/mm <sup>3</sup>	1.674±165 <sup>a</sup>	3.966±369 <sup>b</sup>
Eosinófilos Nr/mm <sup>3</sup>	0	0
Linfócitos Nr/mm <sup>3</sup>	5.382±253 <sup>a</sup>	2.218±205 <sup>b</sup>
Monócitos Nr/mm <sup>3</sup>	136,4±7 <sup>a</sup>	133,3±23 <sup>a</sup>
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	874.000±35.003 <sup>a</sup>	568.666±23.880 <sup>b</sup>

Os resultados foram expressos em média± EPM. Letras diferentes representam diferença significativa (P<0,05).

#### 4.2 INFLUÊNCIA DA CORTICOTERAPIA COM DEXAMETASONA SOBRE AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE CORTISOL E TESTOSTERONA E CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE ACTH

Na análise das concentrações hormonais, observou-se que o tratamento com dexametasona por 3 dias (Tabela 3) e por 7 dias (Tabela 4) reduziu a concentração sérica do cortisol e não influenciou nas concentrações séricas e plasmáticas de testosterona e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), respectivamente.

Tabela 3- Concentração sérica de cortisol e testosterona e concentração plasmática de ACTH em *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com Dexametasona-40µg/100g, por 3 dias.

Hormônios	3 dias	
	CT(n=10)	DX(n=10)
Testosterona ng/dL	303,93±79,6 <sup>a</sup>	469,48±37,54 <sup>a</sup>
Cortisol µg/dL	3,05±0,15 <sup>a</sup>	0,08±0,028 <sup>b</sup>
ACTH pg/mL	24,62±9,07 <sup>a</sup>	13,66±2,84 <sup>a</sup>

Os resultados foram expressos em média± EPM. Letras diferentes representam diferença significativa (P<0,05).

Tabela 4- Concentração sérica de cortisol e testosterona e concentração plasmática de ACTH em *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com Dexametasona-40µg/100g, por 7 dias.

Hormônios	7 dias	
	CT(n=10)	DX(n=10)
Testosterona ng/dL	306,38±44,37 <sup>a</sup>	322,42±60,54 <sup>a</sup>
Cortisol µg/dL	1,93±0,18 <sup>a</sup>	0,02±0,002 <sup>b</sup>
ACTH pg/mL	21,07±3,57 <sup>a</sup>	14,57±1,45 <sup>a</sup>

Os resultados foram expressos em média± EPM. Letras diferentes representam diferença significativa (P<0,05).

### 4.3 A INFLUÊNCIA DA CORTICOTERAPIA COM DEXAMETASONA SOBRE OS PARÂMETROS DO ESPERMOGRAMA

Na avaliação dos parâmetros do espermograma, a corticoterapia com dexametasona por 3 dias (Tabela 5) e 7 dias (Tabela 6) não influenciou o vigor, a motilidade e a concentração espermática dos ratos.

Tabela 5- Parâmetros de Espermograma de *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com Dexametasona-40µg/100g, por 3 dias

Parâmetros	3 dias	
	CT(n=10)	DX(n=10)
Motilidade %	64±4,8 <sup>a</sup>	62±4,41 <sup>a</sup>
Vigor	3,4±0,17 <sup>a</sup>	3±0,23 <sup>a</sup>
Concentração Espermática (milhões sptz/ml)	29,66±6,9 <sup>a</sup>	19,98±4,3 <sup>a</sup>

Os resultados foram expressos em média± EPM. Letras diferentes representam diferença significativa (P<0,05).

Tabela 6- Parâmetros de Espermograma de *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com Dexametasona-40µg/100g, por 7 dias

Parâmetros	7 dias	
	CT(n=10)	DX(n=10)
Motilidade %	75,6±2,3 <sup>a</sup>	72,8±3,5 <sup>a</sup>
Vigor	3,33±0,33 <sup>a</sup>	3,5±0,26 <sup>a</sup>
Concentração Espermática (milhões sptz/ml)	31,92±4,9 <sup>a</sup>	31,1±4,3 <sup>a</sup>

Os resultados foram expressos em média± EPM. Letras diferentes representam diferença significativa (P<0,05).

### 4.4 INFLUÊNCIA DA CORTICOTERAPIA COM DEXAMETASONA SOBRE O PESO CORPORAL E A MORFOMETRIA TESTICULAR E CORTICAL DA ADRENAL

Na análise das alterações de peso corporal, na morfometria testicular e na cortical da adrenal dos ratos tratados com dexametasona por 3 dias (Tabela 7) e por 7 dias (Tabela 8) observou-se redução do peso corporal e das adrenais direita e esquerda, assim como da razão entre o peso das adrenais direita e esquerda em relação ao peso dos ratos. Foi constatado que houve redução na espessura da cortical das adrenais e das Zonas Glomerulosa, Fasciculada e Reticulada(Figura 1). Não foram observadas alterações na morfometria testicular(Figura 2).

Tabela 7- Peso corporal, morfometria testicular e da Cortical da Adrenal de *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com Dexametasona-40µg/100g, por 3 dias.

Parâmetros		3 dias	
		CT(n=10)	DX(n=10)
	Peso Rato (g)	332,25±4,75 <sup>a</sup>	295,37±11,17 <sup>b</sup>
T e s t í c u l o	Peso testículo direito (g)	1,50±0,01 <sup>a</sup>	1,50±0,03 <sup>a</sup>
	Peso testículo esquerdo (g)	1,55±0,02 <sup>a</sup>	1,54±0,02 <sup>a</sup>
	Comprimento testículo direito (cm)	1,56±0,02 <sup>a</sup>	1,58±0,04 <sup>a</sup>
	Comprimento testículo esquerdo (cm)	1,58±0,02 <sup>a</sup>	1,53±0,02 <sup>a</sup>
	Largura testículo direito (cm)	0,78±0,01 <sup>a</sup>	0,71±0,01 <sup>a</sup>
	Largura testículo esquerdo (cm)	0,79±0,02 <sup>a</sup>	0,76±0,01 <sup>a</sup>
	Espessura testículo direito (cm)	0,7±0,006 <sup>a</sup>	0,6±0,01 <sup>a</sup>
	Espessura testículo esquerdo (cm)	0,68±0,01 <sup>a</sup>	0,64±0,01 <sup>a</sup>
	Medida diâmetro Células Leydig (µm)	42,54±0,65 <sup>a</sup>	40,5±0,73 <sup>a</sup>
		Razão Peso Adrenal Direita/Peso rato(mg/g)	0,05±0,002 <sup>a</sup>
	Razão Peso Adrenal Esquerda/Peso rato(mg/g)	0,05± 0,002 <sup>a</sup>	0,04±0,003 <sup>b</sup>
A d r e n a l	Peso Adrenal Direita(mg)	20,76±0,73 <sup>a</sup>	16,54±0,98 <sup>b</sup>
	Peso Adrenal Esquerda(mg)	22,18±0,69 <sup>a</sup>	15,18±0,70 <sup>b</sup>
	Espessura Cortical Adrenal (µm)	1.107,21 <sup>a</sup>	715,06±185,2 <sup>b</sup>
	Espessura Zona Glomerulosa (µm)	70,74±5,72 <sup>a</sup>	57,991±6,77 <sup>b</sup>
	Espessura Zona Fasciculada (µm)	503,87±36,9 <sup>a</sup>	431,90±46,2 <sup>b</sup>
	Espessura Zona Reticulada (µm)	530,56±8,84 <sup>a</sup>	421,92±41,4 <sup>b</sup>

Os resultados foram expressos em média± EPM. Letras diferentes representam diferença significativa (P<0,05).

Tabela 8- Peso corporal, morfometria testicular e da Cortical da Adrenal de *Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com Dexametasona-40µg/100g, por 7 dias.

Parâmetros		7 dias	
		CT (n=10)	DX (n=10)
	Peso Rato(g)	365,1±7 <sup>a</sup>	287,6±6,5 <sup>b</sup>
T e s t í c u l o	Peso testículo direito(g)	1,46±0,02 <sup>a</sup>	1,46±0,05 <sup>a</sup>
	Peso testículo esquerdo(g)	1,45±0,04 <sup>a</sup>	1,30±0,07 <sup>a</sup>
	Comprimento testículo direito(cm)	1,7±0,02 <sup>a</sup>	1,7±0,05 <sup>a</sup>
	Comprimento testículo esquerdo(cm)	1,72±0,02 <sup>a</sup>	1,75±0,03 <sup>a</sup>
	Largura testículo direito(cm)	0,72±0,01 <sup>a</sup>	0,74±0,02 <sup>a</sup>
	Largura testículo esquerdo(cm)	0,73±0,01 <sup>a</sup>	0,74±0,02 <sup>a</sup>
	Espessura testículo direito(cm)	0,62±0,01 <sup>a</sup>	0,66±0,02 <sup>a</sup>
	Espessura testículo esquerdo(cm)	0,66±0,01 <sup>a</sup>	0,68±0,02 <sup>a</sup>
	Medida diâmetro Células Leydig(µm)	41,3±1,441 <sup>a</sup>	39,44±1,85 <sup>a</sup>
	Razão Peso Adrenal Direita/Peso rato(mg/g)	0,05±0,003 <sup>a</sup>	0,03±0,004 <sup>b</sup>
	Razão Peso Adrenal Esquerda/Peso rato(mg/g)	0,05±0,002 <sup>a</sup>	0,03±0,002 <sup>b</sup>
A d r e n a l	Peso Adrenal Direita(mg)	20,2±0,99 <sup>a</sup>	11,27±0,50 <sup>b</sup>
	Peso Adrenal Esquerda(mg)	22,14±0,6 <sup>a</sup>	11,14±0,76 <sup>b</sup>
	Espessura Cortical Adrenal(µm)	960,80±20,66 <sup>a</sup>	829,02±18,9 <sup>b</sup>
	Espessura Zona Glomerulosa(µm)	50,03±5,2 <sup>a</sup>	49,21±2,9 <sup>b</sup>
	Espessura Zona Fasciculada(µm)	422,2±54,4 <sup>a</sup>	367,2±27,5 <sup>b</sup>
	Espessura Zona Reticulada(µm)	469,37±23,83 <sup>a</sup>	416,38±38,1 <sup>b</sup>

Os resultados foram expressos em média± EPM. Letras diferentes representam diferença significativa (P<0,05).



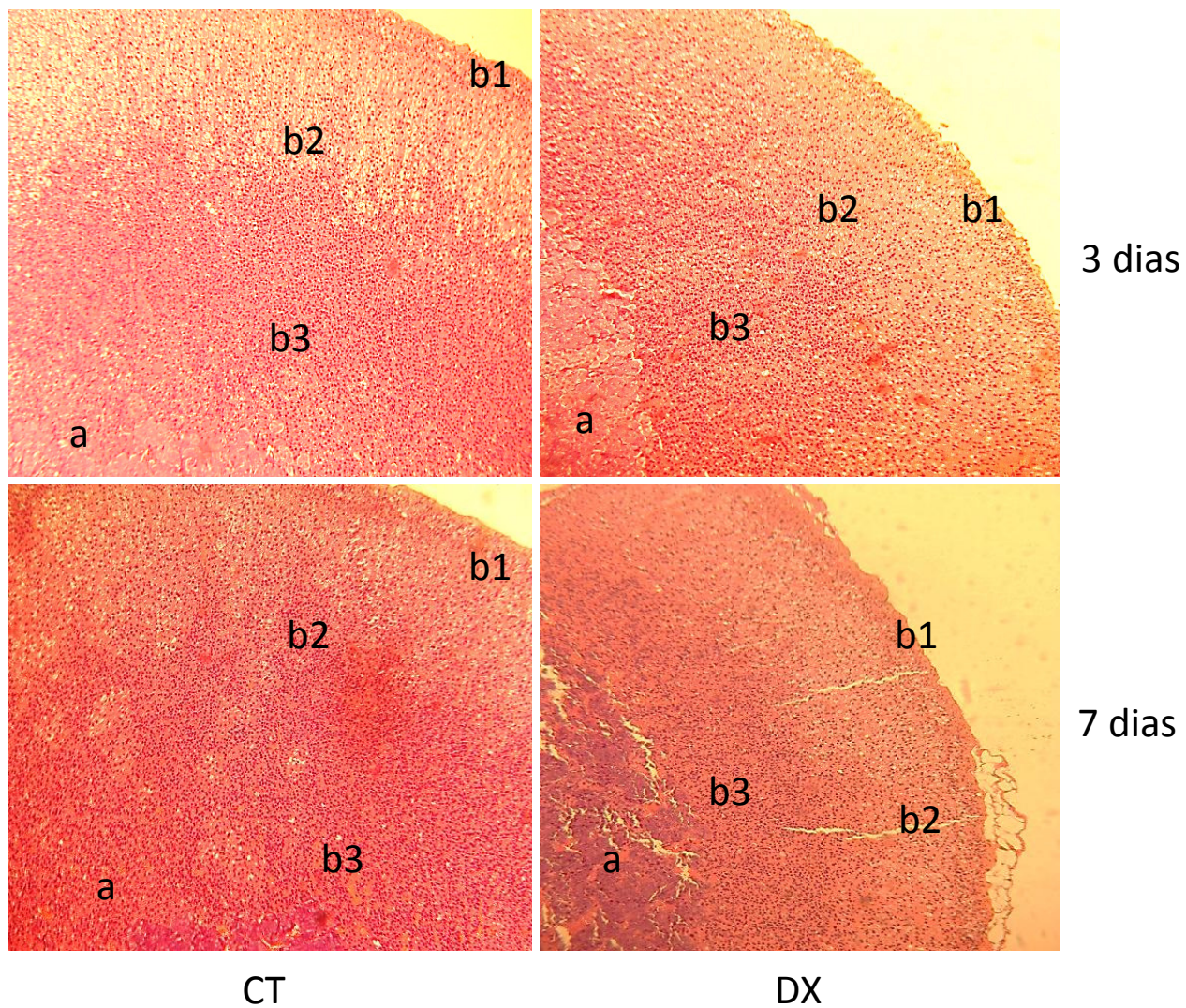


Figura 1 – Fotomicrografia da glândula adrenal mostrando redução da região cortical, tanto com 3 quanto com 7 dias. a) região medular; região cortical dividida em b1) Zona Glomerulosa; b2) Zona fasciculada; b3) Zona reticulada. 100x HE

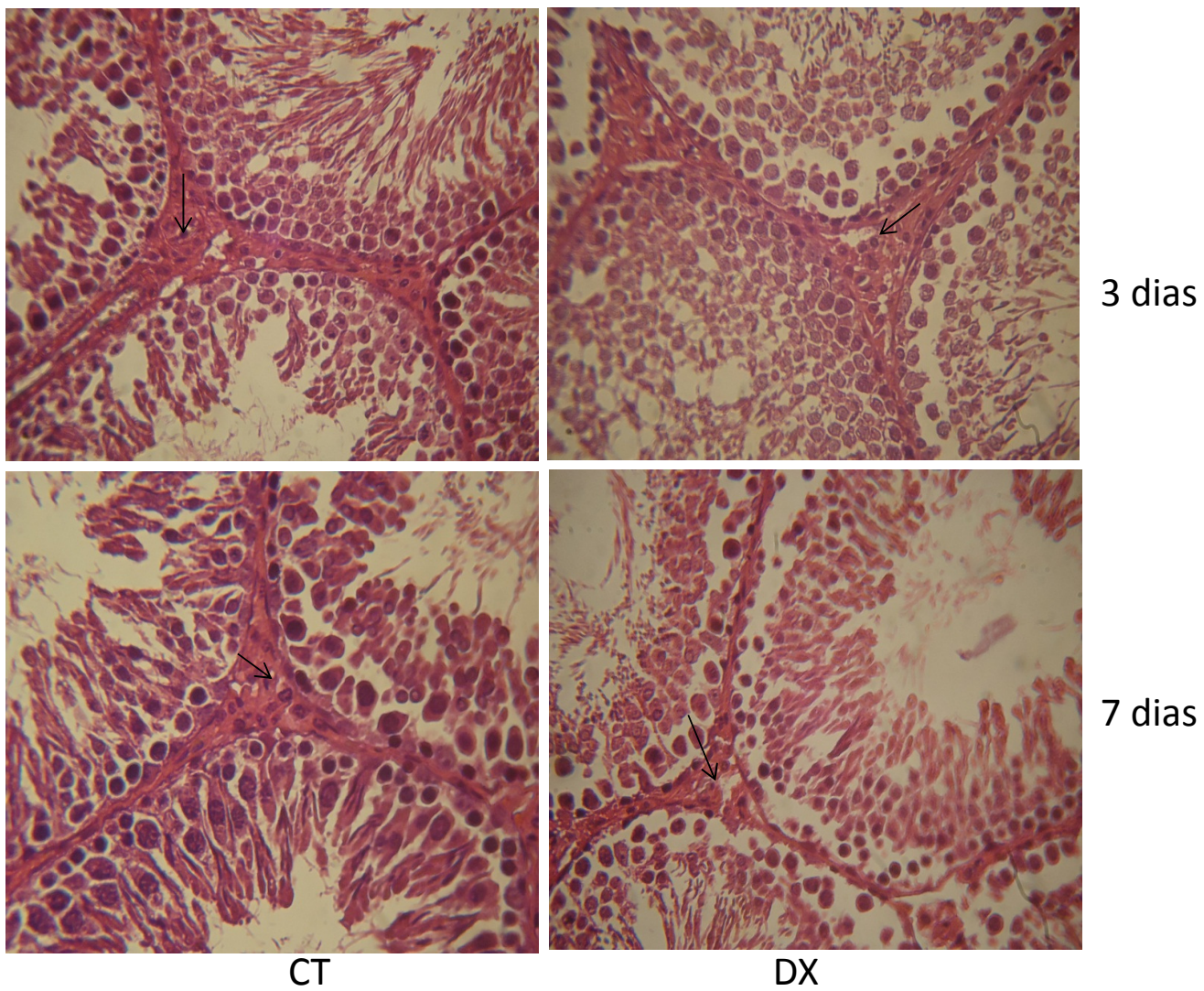


Figura 2 – Fotomicrografia do testículo mostrando ausência de alterações, tanto com 3 quanto com 7 dias. Seta: Células intersticiais de Leydig.400x HE

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo, na avaliação dos hemogramas houve discreta eritrocitose, além de grande variação nos parâmetros de neutrófilos e linfócitos em um nível de significância ( $P < 0,05$ ), indicando neutrofilia com linfocitopenia, corroborando estudos que indicam que o uso de glicocorticoides acarreta esse mesmo quadro em diferentes espécies. Dependendo da dose, um glicocorticoide pode ter um efeito imunossupressor sobre diferentes componentes da resposta imune em bovinos, incluindo linfocitopenia, eosinopenia, redução da atividade mitogênica e redução da ação citotóxica (DOHERTY et al., 1995).

Chastain(1997);Nelson(2001) e Rhodes(2005) relataram quadro de eritrocitose e leucograma de estresse representado por neutrofilia e linfocitopenia devido a um aumento na concentração sérica de glicocorticoides, decorrente da secreção endógena ou administração exógena de corticosteroides (REBAR et al., 2003).

A neutrofilia se deve à diminuição da marginação endotelial, aumento da saída de neutrófilos da medula para a corrente sanguínea e diminuição de sua migração dos vasos para os tecidos. Não foi evidenciado aumento no número de total de leucócitos e, segundo Fauci (1976), a sua função não é afetada.

Sugere-se que a linfocitopenia evidenciada foi devida à redistribuição de células movimentando-se da circulação para dentro de compartimentos corporais (medula óssea, baço, linfonodos e ducto torácico), segundo Parillo(1979) e Altman(1981). A linfocitopenia decorrente de lise induzida por corticosteróides ocorre apenas diante da administração de doses elevadas durante período prolongado (FELDMAN, 1997).

As dosagens hormonais obtidas, especificamente de Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) e Cortisol indicam redução na concentração entre os grupos controle e tratado, sendo que os níveis de Cortisol foram significativos em uma escala de ( $P < 0,05$ ), demonstrando grau de supressão e atrofia funcional do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA). O uso de esteroides sintéticos pode suprimir o ACTH (HOCHBERG; PACAK; CHROUSOS, 2003). A dexametasona é um corticosteroide sintético e que em altas concentrações na corrente sanguínea, por efeito da retroalimentação negativa, inibe o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e

inibe a produção, respectivamente, do Hormônio liberador de Corticotrofina(CRH) e do Hormônio Adrenocorticotrófico(ACTH) (Torres, 2008).

Em estudos de Pauli et al.(2005), a administração de glicocorticoides sintéticos em altas doses provoca alterações sobre o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA), com conseqüente redução na secreção de cortisol pelas adrenais. Pode também suprimir a secreção de ACTH.

Houve discreto aumento, não significativo, dos níveis de testosterona sérica tanto entre os animais tratados por 3 dias, quanto entre os animais tratados por 7 dias em relação aos respectivos grupos controle, resultado esse semelhante a um estudo realizado com ovinos, por Alkass(2009), no qual o uso da dexametasona em aplicações semanais por três semanas,não levou a diferença significativa na concentração plasmática de testosterona.

Nos homens os glicocorticoides inibem a secreção de gonadotrofinas, conforme evidenciado pela diminuição da responsividade ao hormônio de liberação da gonadotrofina (GnRH) e concentrações plasmáticas de testosterona subnormais(GREENSPAN,2000).

Taha et al. (1981) , em estudos com cães Beagle, utilizaram 2 mg de betametasona injetável, 2 vezes por semana, por 90 dias e demonstraram alterações nas características seminais, redução do volume ejaculado, concentração de espermatozoides e na concentração de testosterona plasmática, desde o primeiro dia de tratamento, além de atrofia testicular e infertilidade.

Feldman e Nelson (1991) constataram que a medicação com dexametasona, com doses iniciais de 0,5 mg/kg, reduzida a 0,25 mg/kg e então para 0,125 mg/kg, durante 21 dias em cães leva à oligospermia pela supressão do FSH e LH, mas não ocorreram alterações na libido e na morfologia externa dos órgãos reprodutivos,bem como no aspecto do sêmen , no vigor dos espermatozoides e na porcentagem dos espermatozoides anormais no ejaculado. Em estudos de Weiss et al.,(2001), a utilização de dexametasona em cães levou a uma redução significativa no volume do ejaculado, na concentração espermática e no número total de espermatozoides no ejaculado, assim como na concentração de testosterona.

Thibier et al.,(1976) concluíram que a dexametasona diminui a liberação de Hormônio Luteinizante(LH) e suprime a secreção de testosterona ao utilizarem 20

mg de dexametasona em touros e constataram que as concentrações de LH decresceram após a aplicação, assim como as concentrações de testosterona. Boly et al. (1994) observaram que a administração de 20 mg de dexametasona intramuscular diminuiu drasticamente as concentrações de LH e testosterona em touros. Horn et al. (1999) demonstraram que a aplicação de 20 mg de dexametasona durante sete dias consecutivos em touros induziu à degeneração testicular levando a um decréscimo qualitativo significativo no aspecto do ejaculado, turbilhamento e vigor dos espermatozoides.

Alkass(2009) utilizou dexametasona em aplicações semanais, por três semanas, e observou aumento no volume do ejaculado e motilidade espermática, sem alteração na concentração espermática e concentração plasmática de testosterona em ovinos. Tohei et al.,(1997) demonstraram diminuição nos níveis plasmáticos de testosterona em ratos machos tratados com dexametasona.

Thibier e Roland(1976), Sarakura(1975) e Crilly(1978), Bambino e Hsueh(1981) verificaram que os glicocorticoides reduziram a produção de testosterona gonadal e andrógenos adrenais, causando alterações negativas na espermatogênese. Hsueh et al.,(1978) observaram inibição de produção de testosterona pelas células de Leydig.

A relação entre concentrações sanguíneas aumentadas de cortisol com níveis de Hormônio luteinizante(LH) e testosterona basais foi feita por Welsh et al. (1979), relação essa não observada na espécie humana por Doerr e Pirke (1976), que evidenciaram inibição da síntese de testosterona pelas altas concentrações plasmáticas de cortisol ou dexametasona.

Os efeitos inibitórios são observados principalmente pela utilização de altas dosagens de glicocorticoides, sendo a redução da concentração plasmática de testosterona devida à inibição da produção de Hormônio Luteinizante(LH), por retroalimentação negativa, bem como pela ação direta sobre os testículos(VREEBURG,1984).

Nas análises microscópicas dos parâmetros vigor, motilidade e concentração espermática dos animais tratados com dexametasona, não houve alterações significativas nos tratamentos por 3 e 7 dias, em relação aos grupos controle.

No presente estudo não houve variação significativa na morfologia e no peso dos testículos, diferentemente de Greenspan e Strewler(2000) que constataram que, em alguns homens, os glicocorticoides podem levar a amolecimento dos testículos.

Em estudos de Taha et al. (1981), cães Beagle submetidos a tratamento com betametasona também apresentaram atrofia testicular, fato não confirmado nesse estudo. Feldman e Nelson (1991) em estudos com cães machos submetidos à corticoterapia com dexametasona, também não evidenciaram alterações na morfologia reprodutiva.

No presente estudo houve redução não significativa nas medidas dos diâmetros das células de Leydig nos animais tratados por 3 e 7 dias com relação aos grupos controle. Segundo Hsueh e Erickson(1978) observa-se inibição de produção de testosterona pelas células de Leydig pelo uso de glicocorticoides.

As medidas dos pesos das Adrenais (mg), bem como a razão Peso das Adrenais/Peso rato(mg/g), apresentaram variações significativas, assim como a medida da cortical adrenal também apresentou redução significativa, indicando atrofia das mesmas nos grupos tratados 3 dias e 7 dias em comparação com os grupos controle. Também houve redução nas medidas de cada uma das 3 zonas da cortical(Glomerulosa, Fasciculada e Reticulada).

Segundo Torres (2008), camundongos tratados com dexametasona durante 14 dias apresentaram uma diminuição lenta e sustentada do tamanho do córtex e do número de células que compõem o córtex da adrenal. Em estudos de Pauli et al.(2005), a administração de glicocorticoides sintéticos em altas doses provoca alterações sobre o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA), com consequente redução na secreção de cortisol pelas adrenais. Pode também suprimir a secreção de ACTH. Neste mesmo trabalho Pauli et al., concluem que baixas concentrações de dexametasona promovem inúmeras alterações no metabolismo e na funcionalidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA), que, em longo prazo, podem ser acentuadas. Em um outro trabalho, Pauli (2005) reforça que a hipersecreção de cortisol ou a administração terapêutica em longo prazo dos análogos do cortisol para várias doenças resulta em uma série de efeitos adversos, com atrofia funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA).

A avaliação do peso corpóreo indicou redução significativa entre os animais tratados por 3 e 7 dias, com relação aos respectivos grupos controle. Diversos autores têm demonstrado alterações metabólicas em modelos experimentais com roedores *in vivo* por administração de glicocorticoide, com perda de massa muscular associada à hipertrofia do fígado. Caldefiechazet et al. (2001) também verificaram redução do peso corpóreo em ratos. Os efeitos dos glicocorticoides sobre o metabolismo podem ser particularmente dependentes da dose e do tempo de administração. Os corticosteroides afetam o metabolismo de carboidratos, proteínas, gorduras e purinas, além de influenciar no equilíbrio hidroeletrolítico, segundo Calvert e Cornelius (1990). De acordo com observações de Feldman e Nelson (1991), os efeitos no metabolismo são geralmente de natureza catabólica.

## 6 CONCLUSÕES

*Rattus norvegicus* submetidos ao tratamento com dexametasona por 3 e 7 dias apresentaram neutrofilia e linfocitopenia, redução da concentração sérica de cortisol, atrofia das glândulas adrenais e redução do peso corporal, sem alterações na estrutura morfofuncional testicular e na concentração sérica de testosterona total e concentração plasmática de ACTH.



---

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADCOCK, I.M. ; ITO, K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. **Monaldi Arch ChestDis**, Nápoli, v.55, n.3 , p.256-266, jun. 2000.

ALKASS, Z.M.Y. The effect of the dexamethasone on sperm characteristic and testosterone level on Awassi rams. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, London, v.8, n. 3, p. 598-602, nov. 2009.

ALTMAN, L.C. et al. Effects of corticosteroids on eosinophil chemotaxis and adherence. **JClin Invest**, Michigan, v.67, n.1, p. 28, jan.1981.

AMATRUDA JÚNIOR, T.T.; HURST, M.M.; D'ESOPPO, N.D. Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrome. **JClin Endocrinol Metab** , Maryland, v.25, n.9, p.1-207, sept.1965.

AMATRUDA, J.M.; LIVINGSTON, J.N.; LOCKWOOD, D.H. Cellular mechanisms in selected states of insulin resistance: human obesity, glucocorticoid excess and chronic renal failure. **Diabetes/Metabolism Reviews** , New York, v.1, n.3, p.296-317, jun. 1985.

BAMBINO, T.H., HSUEH, A.J. Direct inhibitory effect of glucocorticoids upon testicular luteinizing hormone receptor and steroidogenesis in vivo and in vitro. **Endocrinology**, Baltimore, v.108,n.6, p. 2142-2148, jun.1981.

BANKS, W.J. **Histologia Veterinaria Aplicada**. 2. ed. São Paulo : Manole, 1992. 629p.

BARCELLOS, P.C.G. et al. Treinamento aeróbio e dexametasona: implicações no eixo estressor. **Revista Cereus**, n.3, jun./ dez.2010. – ISSN 2175-7275 ]. Disponível em: <<http://www.ojs.unirg.edu.br/index.php/1/article/viewFile/41/45>> Acesso em: 15 jun. 2012.

BARNES, P.J; PEDERSON, S; BUSSE, W.M. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. **Am J Respir Crit Care Med** , New York, v.157, n.2, p.s1-s53, mar.1998.

BAXTER, J.D.; TYRREL, J.B. The adrenal cortex. In : FELIG, P. et al. **Endocrinology and metabolism**. New York : McGraw-Hill Book, 1988. p. 511-650.

BEVIER, D.E. Atopic dermatitis in dogs. **Veterinary Clinics of North America**, Raleigh, v. 20, n.3, p. 7-10, jun.1990.

BLACKWELL,G.J. Glucocorticoids. **Nature**, London, v. 287, n.11, p. 147-149, sept.1980.

BLOOM, E.; MATULICH, D.T; LAN, NC. Nuclear binding of glucocorticoid receptors: Relations between cytosol binding activation and the biological response. **J Steroid Biochem**, London, v.12, n.1, p.175-184, jan.1980.

BOLY, H. ; HUMBLLOT, P.; TILLET, Y. Immunohistochemistry of LH and FSH secreting cells and response of plasma LH and testosterone to combined dexamethasone and GnRH treatment. **Journal of Reproduction and Fertility**, London, v. 100, n.1, p. 157-162, jan.1994.

BOUMPAS, D.T. et al. Glucocorticoid therapy for Immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. **Ann Intern Med.** , Maryland, v.119, n.12., p.1198-1208, dec.1993.

CALDEFIE-CHEZET, F. et al. Dexamethasone treatment induces long-lasting hyperleptinemia and anorexia in old rats. **Metabolism**, New York, v. 50, n. 9, p. 1054-1058, nov. 2002.

CALVERT, C.A.; CORNELIUS, L.M. The most common indications for using corticosteroid hormones in veterinary practice. **Veterinary Medicine**, New York, v. 85, n.8, p. 826-831, aug.1990.

CHASTAIN, C. B. O sistema endócrino e metabólico. In: GOLDSTON, R.T.; HOSKINS, J.D. **Geriatrics e gerontologia cão e gato**. São Paulo : Roca, 1997.

CHRISTY, N.P. The clinical significance of pituitary-adrenal suppression by exogenous corticosteroids. **J Chronic Dis**, London, v.26, p.261, n.5, may 1973.

CIDLOWSKI, J.A; KING, K.L, EVANS-STORMS R.B. The biochemistry and molecular biology of glucocorticoid-induced apoptosis in immune system. **Recent Prog Horm Res** , North Carolina, v.51, n.1, p.457-490, sept.1996.

CRILLY, R.G. et al. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid treated postmenopausal women. **JR Soc Med**, London, v.71, n.10, p.733-736, oct.1978.

DAMIANI, D. et al. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício. **Pediatria**, São Paulo, v. 1, n.1, p. 71-82, dec.2001.

DOERR, P., PIRKE, K.M. Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. **J Clin End Metab**, Munich, v. 43, n.1, p. 623-629, apr. 1976.

DOERHERTY, M.L.; et al. Effects of dexamethasone on cell-mediated immune responses in cattle. **American Journal of Veterinary Research**, Ireland, v. 56, n.10, p. 1300-1306, oct.1995.

DYCE, K.M., SACK, W.O.; WESING, C.J.G. **Tratado de Anatomia Veterinaria**. 2. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1997. p.147-155.

ELLENPORT, C.R. Aparelho urogenital. In: GETTY, R. **Sisson e Grossman's Anatomia dos Animais Domesticos**. 5. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1986. v.1, p.138-139.

ESTEBAN, N.V.; LOUGHLIN, T.; YERGEY, A.L. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. **J Clin Endocrinol Metab**, Maryland, v.72, n.1, p.39-45, jan.1991.

FAIÇAL, S.; KATER, CE. Standardization and clinical applications of the rapid and prolonged ACTH stimulation tests in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. **Rev Ass Med Brasil**, São Paulo, v.37, n.3, p.132-138, jan.1991.

FAUCI, A.S.; DALE, D.C.; BALOW, J.E. Glucocorticosteroid therapy: mechanism of action and clinical considerations. **Ann Intern Med**, Maryland, v.84, n.3, p.304-315, mar.1976.

FEKETY, R. **Infections associated with corticosteroids and immunosuppressive therapy. Infectious Diseases**. Philadelphia : W. B. Saunders, 1992.

FELDMAN, S.R. The Biology and clinical application of systemic corticosteroids. In: CALLAN, J.P. (Ed). **Current problems in dermatology**. St Louis: Mosby Year Book, 1992. p.211-235.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. **Endocrinologia y Reproducción canina y felina**. Philadelphia : W. B. Saunders, 1991. p. 245-256.

FELDMAN, E. C. Hiperadrenocorticismo. In: ETTINGER, J. S., FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo : Manole, 1997.

FONSECA, E.A.I. et al. Estudo das alterações morfológicas da glândula adrenal na caquexia neoplásica. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 30, n. 2, p. 163-174, jul./dez. [Internet] 2009 [citado 2012 jan 19]. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/4345/3650>> Acesso em 18 agos. 2012.

GARTNER, L.P. ; HIATT, J.L. **Tratado de Histologia**. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1999. p. 377-394.

FURST, D.E. **Glucocorticoid withdrawal, up to date**. [S.l.: s.n], 2011.

GAUNT, R. History of adrenal cortex. In: GREEP, R.O ; ASTWOOD, E.B. **Handbook of physiology: endocrinology**. Washington : American Physiological Society, 1975. Section 7, v. 6, p 1.

GEORGE, L.L. ; CASTRO, R.R.L. **Histologia Comparada**. 2. ed. São Paulo : Roca, 1998. p.227-236.

GOULDING, N.J. ; EUZGER, H.S.; BUTT, S.K. Novel pathways for glucocorticoid effects on neutrophils in chronic inflammation. **InflammRes**, Switzerland, v.47, n.3, p.S158-165, oct.1998. (Suplemento).

GREENSPAN, S.F. ; STREWLER, J.G. **Endocrinologia Básica & Clínica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.243-257.

HAFEZ, E.S.E. ; HAFEZ, B. **Reproducao Animal**. 7. ed. São Paulo : Manole, 2004. p.3 e 97-98.

HOCHBERG, Z. ; PACAK, K.; CHROUSOS G.P. Endocrine withdrawal syndromes. **Endocr Rev**, v.24, n.4, p.523-538, aug. 2003.

HORN, M.M.; MORAES, J.C.F.; GALINA, C.S. Qualidade do sêmen de touros das raças Aberdeen Angus e Brangus-Ibagé em frente à degeneração testicular experimental induzida por dexametasona. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 29, n. 3, p.523-526, jul/sept. 1999.

HSUEH, A.J, ERICKSON, G.F. Glucocorticoid inhibition of FSH induced oestrogen production in cultured rat granulosa cells. **Steroids**, New York, v.32, n.5, p.639-648, dec.1978.

JUNQUEIRA, L.C. ; CARNEIRO, J. **Histologia Basica**. 10.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2004. p.415-431.

KANDA, F. et al. Preventive effects of insulin-like growth factor i on steroid-induced muscle atrophy. **Muscle Nerve**, Virginia, v.22, n.2, p.213-217, feb. 1999.

KERR, J.B. **Atlas de Anatomia Funcional**. São Paulo : Artes Medicas, 2000. p.339-358.

KRASNER, A.S. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. **JAMA** , São Paulo, v.282, n.7, p.671-676, aug.1999.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária farmacologia e Técnicas: texto e atlas colorido**. 5ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2008. p. 104-105.

MELBY, J.C. Sistemic corticosteroid therapy: pharmacology and endocrinologic considerations. **Ann Intern Med** , Philadelphia, v.81, n.4, p.505, oct.1974.

MENEZES, D.J.A. et al. 2010. Morfologiadadas glandulas genitais acessorias em cutias (*Dasyprocta prymnolopha* Wagler, 1831). **Pesq. Vet. Bras.**, Rio de Janeiro, v.30, n.9, p.793-797, sept. 2010.

MULLER, G.H. **Immunologic disease** : small animal dermathology. Philadelphia : W.B. Saunders, 1989.

NELSON, W. W. Hiperadrenocorticism em cães. In: NELSON, R. W., COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2001.

PARILLO, J.E.; FAUCI, A.S. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, Palo Alto, v.19, n.1, p.179-201, aug. 1979.

OSHIO, L.T.;GUERRA,M.O. Métodos em Toxicologia do Sistema Reprodutor Masculino e Fertilidade em Roedores. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**,Juiz de Fora, v. 1, n. 1, p.34, jan/mar. 2009 .

PAULI, J.R. **Efeitos do treinamento físico sobre aspectos endócrino-metabólicos de ratos administrados com dexametasona**. Instituto de Biociências. São Paulo 2005 Disponível em: <[http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/brc/33004137062P0/2005/pauli\\_jr\\_me\\_rcla.pdf](http://www.athena.biblioteca.unesp.br/exlibris/bd/brc/33004137062P0/2005/pauli_jr_me_rcla.pdf)> Acesso em : 20 jun. 2012.

PAULI, J.R. et al. Influência do treinamento físico sobre parâmetros do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal de ratos administrados com dexametasona. **Rev Port Cien Desp**, Porto, v.2, n.2, p.143–152, may.2005. Disponível em: <<http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/rpcd/v5n2/v5n2a02.pdf>>. Acesso em 06 fev.2012.

REBAR, A. H. , et al. **Guia de hematologia para cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2003.

RHODES, K. H. **Dermatologia de pequenos animais**. Rio de Janeiro : Revinter, 2005.

RICHTER,B. ; NEISES, G.;CLAR, C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. **Endocrinol MetabClin North Am**, Philadelphia, v.31, n.3, p.751-758, sept. 2002.

SARAKURA, M.; TAKEBE, K.; NAKAGOWA, S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by longterm treatment with glucocorticoids in human subjects. **JClin Endocrinol Metab** , Maryland, v.40, n.5, p.774-779, may 1975.

SCHIMMER, B.P.; PARKER, K.L. Adenocorticotropichormone: adrenocorticoidal steroids andtheir sintethic analogs; inhibitors of thesynthesis and actions of adrenocortical hormones. In: HARDMAN, J.G. et al. **The pharmacological basis oftherapeutics**. 9. ed. New York : McGraw-Hill, 1996. p.1459-1486.

SCHLAGHECKE, R. et al. Theeffect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone.**N Engl J Med** Boston, v.326, n.4, p.226-230, jan.1992.

Souza E, et al.. Ação da Betametasona em Ratas Prenhes: Impacto sobre os Níveis de Corticosterona e Glândulas Adrenais Maternas e Fetais. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** , Rio de Janeiro, v.23, n.10, nov/dez. 2001 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v23n10/8492.pdf>..> Acesso em 7 fev.2012.

SPINOSA,H. S.; GORNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**, 2. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1999.

TAHA, M.B.; NOAKS, D.E.; ALLEN, W.E. The effect of some exogenous hormones on seminal characteristics, libido and peripheral plasma testosterone concentrations in the male Beagle. **Journal of Small Animal Practice**, England, v.22, p. 587-595, sept.1981.

THIBIER, M.; ROLLAND, O. The effect of dexamethasone on circulating testosterone and luteinizing hormone in young postpubertalbulls.**Theriogenology**,Butterworths, v. 5, n. 2, p.53-60, feb.1976.

TOHEI, A. et al. Effects of repeated stress onthe hypothalamic-pituitary-testes axis in adult rats. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v.59, n.5, p. 329-334, nov.1997.



TORRES, T.E.P. **Análise da ação do ACTH e do peptídeo N-terminal da POMC na proliferação, morte celular e na expressão das proteínas de genes de resposta secundária na supra-renal de ratos hipofisectomizados ou tratados com Dexametasona.** São Paulo Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42131/tde-08092008-125040/pt-br.php>> Acesso em 20 jan.2012.

TYRREL, J.B.; BAXTER, J.D. Glucocorticoid therapy. In: FELIG, P. et al. **Endocrinology and Metabolism.** New York : McGraw-Hill Book, 1988. p. 788-817.

VALENTE, O.; ATALLAH, A.N. Efeitos Metabólicos e Manuseio Clínico dos Corticosteroides. In: PRADO, F.C. et al. **Atualização terapêutica:** manual prático de diagnóstico e tratamento. 20. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001. P.1521-1523.

VREEBURG, J.T.M. et al. Effects of adrenocorticotropin and corticosterone on the negative feedback action of testosterone in the adult male rat. **Endocrinology**, Los Angeles, v.115, n.3,p.977-83, sept.1984.

WAND, G.S.; NEVY, R.L. Disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Clin Endocrinol Metab** , London, v.14, n.1, p.33-53, feb.1985.

WEISS, R.R.; AMARAL, M.C.; MESSIAS, C. The effect of dexamethasone on dog fertility. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v.6, n. 1, p. 26, jan. 2001.

WELSH, T.H., MCCRAW, R.L., JOHNSON, B.H. Influence of corticosteroids on testosterone production in the bull. **Biol Reprod**, New York, v. 21,n.3, p. 755-763, oct.1979.

WERTH, V.P. Management and treatment with systemic glucocorticoids. In: CALLAN, J.P. (Ed). **Advances in dermatology**. Saint Louis: Mosby Year Book, 1993. p.81-101.

WESTERHOF, I.; PELLICAN, C.H. Effects of different applications routes of glucocorticoids on the pituitary-adrenocortical axis in pigeons. **Journal of Avian**

**Medicine and Surgery**, Denver, v. 9, n.3, p. 175-181, sept.1995.