

## Histoquímica e morfometria da placenta de ratas tratadas com dexametasona<sup>1</sup>

Ana J.J.M. Lemos<sup>2</sup>, Fernanda C.A. Silva<sup>2</sup>, Ismaela M.F. Melo<sup>2</sup>, Valdemiro A. Silva-Junior<sup>2</sup>, Álvaro A.C. Teixeira<sup>2</sup> e Valéria Wanderley-Teixeira<sup>2\*</sup>

**ABSTRACT-** Lemos A.J.J.M., Silva F.C.A., Melo I.M.F., Silva-Junior V.A., Teixeira A.A.C. & Wanderley-Teixeira V. 2014. [**Placental morphometry and histochemistry in rats treated with dexamethasone in early pregnancy.**] Histoquímica e morfometria da placenta de ratas tratadas com dexametasona. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 34(7):703-708. Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Bairro Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brazil. E-mail: [valeria@dmfa.ufrpe.br](mailto:valeria@dmfa.ufrpe.br)

The dexamethasone, a synthetic glucocorticoid, has the ability to cross the placenta by increasing the level of movement of corticosteroids from mother to fetus during pregnancy. When administered in the late stages of pregnancy can produce effects undesirable on placental formation. The present study aimed to investigate the effect of administration of dexamethasone (0.8mg/day/animal) in the first five days of pregnancy, on placental development in rats. We used 30 albino rats, divided into two groups: Group I - pregnant rats without the application of dexamethasone, sacrificed to the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day. Group II - rats subjected to the application of dexamethasone in the first five days of pregnancy, sacrificed to the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day. The results showed that dexamethasone did not affect the number and histology of the implantation sites, but promoted changes in the disk placental causing hypertrophy in trophoblastic giant cell layer. No changes were found in the content of collagen, but there was interference with the metabolism of glycogen in spongiotrophoblast. The morphometry of lines showed, a difference between groups in the region of labyrinth and trophoblast giant cell. However, in morphometry of points there was a difference between groups in the region of labyrinth.

INDEX TERMS: Dexamethasone, placenta, histochemical morphometry, rat.

**RESUMO.-** A dexametasona, um glicocorticóide sintético, tem a capacidade de atravessar a placenta aumentando o nível de circulação de corticosteróides da mãe para o feto durante a prenhez. Quando administrada nas fases finais da prenhez pode produzir efeitos indesejáveis na formação da placenta e em vários órgãos da prole. Assim, o presente estudo objetivou investigar o efeito da administração da dexametasona (0,8mg/dia/animal) nos cinco primeiros dias da prenhez, sobre o desenvolvimento placentário de

ratas. Utilizou-se 30 ratas albinas, divididas em dois grupos: Grupo I - ratas prenhes sem aplicação de dexametasona, sacrificadas ao 7<sup>o</sup> e 14<sup>o</sup> dia; Grupo II - ratas submetidas à aplicação de dexametasona nos cinco primeiros dias de prenhez, sacrificadas ao 7<sup>o</sup> e 14<sup>o</sup> dia. Os resultados mostraram que a dexametasona não afetou o número e a histologia dos sítios de implantação, porém, promoveu alteração no disco placentário ocasionando hipertrofia na camada de células trofoblásticas gigantes. Não foram evidenciadas alterações no teor de colágeno, porém houve interferência no metabolismo do glicogênio no espongiotrofoblasto trofospongio. Na morfometria de linhas houve diferença entre os grupos na região de labirinto e células trofoblásticas gigantes, porém a morfometria de pontos só ratificou as alterações percebidas na região do labirinto.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Dexametasona, placenta, histoquímica, morfometria, rata.

<sup>1</sup> Recebido em 24 de setembro de 2013.

Aceito para publicação em 20 de maio de 2014.

<sup>2</sup> Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, PE 52171-900, Brasil. E-mails: [janainajeanine@yahoo.com.br](mailto:janainajeanine@yahoo.com.br), [fcas14@gmail.com](mailto:fcas14@gmail.com), [ismaelavet@hotmail.com](mailto:ismaelavet@hotmail.com), [valdemiroamaro@gmail.com](mailto:valdemiroamaro@gmail.com), [alvaro@dmfa.ufrpe.br](mailto:alvaro@dmfa.ufrpe.br), \*Autor para correspondência: [valeria@dmfa.ufrpe.br](mailto:valeria@dmfa.ufrpe.br)

## INTRODUÇÃO

Os glicocorticóides são substâncias lipofílicas que afetam o metabolismo dos carboidratos, reduzem a resposta inflamatória e são essenciais no desenvolvimento de inúmeros tecidos, apresentando uma maior influência em órgãos como o fígado, os pulmões e os rins, além de reverter processos inflamatórios estabelecidos na endometriose (Theogaraj et al. 2005, Batista et al. 2006, Moraes et al. 2008). Sua síntese e liberação ocorrem naturalmente pelo organismo, de acordo com sua necessidade, sob influência do ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) (Schimmer & Parker 2003).

Dentre os glicocorticóides sintéticos, a dexametasona destaca-se por apresentar atividade farmacológica de dez a 20 vezes maior que o cortisol e a corticosterona, sendo utilizada na terapêutica com várias finalidades, como para reposição hormonal em caso de insuficiência da supra-renal, de imunossupressão, antialérgica e nos tratamentos anticâncer (Bavaresco et al. 2005).

Outras situações em que se costuma aplicar o uso da dexametasona são os casos de gestação com risco de prematuridade, com o intuito de acelerar o desenvolvimento de determinados tecidos e órgãos do feto (Souza et al. 2001, Bruder et al. 2006).

Sabe-se inclusive que os glicocorticóides podem atravessar a barreira placentária aumentando o nível de circulação de corticosteróides da mãe para o feto durante a prenhez (Vackova et al. 2009). Esse evento é mantido pela atividade na placenta da 11beta-Hydroxesteróide dehydrogenase (11beta-HSD) na placenta, uma enzima responsável pela interconversão de cortisol e corticosterona em 11-dehydrocorticosteróide.

Segundo Vackova et al. (2009), existem dois tipos de 11beta-HSD: 11beta-HSD1 e 11beta-HSD2. Ambos os tipos tem sido demonstrados na placenta. No entanto, o tipo 11beta-HSD2 tem sido localizado na camada do sinciotrofoblasto da placenta, nas trocas materno-fetal (Driver et al. 2001). De acordo com Van-Beeck et al. (2004), o tratamento com dexametasona estimula a expressão da enzima 11beta-HSD2 e a atividade desta em culturas de células trofoblásticas da placenta.

Estudos com modelos de ratos sugerem que a placenta é mais sensível à alteração quando exposta à ação de glicocorticóides comparada com o crescimento fetal, aumentando o nível de apoptose nos em células trofoblásticas (Wadell et al. 2000 & Vilaça-Junior et al. 2012). Além disso, segundo Pavek et al. (2007) os glicocorticóides estão envolvidos na síntese de proteínas, pois, os receptores de glicocorticóides estão envolvidos na regulação de glicoproteínas no trofoblasto placentário.

Estudos têm demonstrado ainda que os glicocorticóides atuam interferindo na formação de colágeno pelo efeito estimulatório na síntese de fibroblastos (Aquino-Vega et al. 2013). Além disso, a literatura relata que a exposição excessiva aos glicocorticóides nas fases finais da prenhez pode produzir efeitos indesejáveis na formação da placenta e em vários órgãos da prole (Canlon et al. 2003, Martins et al. 2003, Scavo et al. 2003). Porém não se sabe ao certo qual o efeito da dexametasona sobre desenvolvimento placentário, quando administrada apenas no início da prenhez.

Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar o efeito da administração da dexametasona nos cinco primeiros dias da prenhez, sobre desenvolvimento placentário quanto a morfologia, histoquímica e morfometria, pois, de acordo com Brito et al. (2005) a morfometria ou histometria tem se mostrado uma ferramenta de grande precisão no estabelecimento de medidas estruturais confiáveis, com aplicações no estudo de alterações patológicas baseadas no grau de lesão tecidual. Inclusive, Mayhew et al., (2008) ressaltam que as análises morfométricas são descritas como um poderoso instrumento, o qual permite determinar a área ocupada pelos tecidos e quantificar os componentes celulares, validando precisamente as análises prévias feitas pela microscopia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 30 ratas albinas (*Rattus norvegicus albinus*) com 90 dias de idade, virgens, pesando aproximadamente 200g, da linhagem Wistar, procedentes e mantidas no Biotério do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, da Universidade Federal Rural de Pernambuco. O procedimento experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição sob o protocolo número 23081.009130/2010.

Após um período de adaptação, foram colhidos esfregaços vaginais para a determinação do ciclo estral. As fêmeas foram acasaladas na proporção de um macho para duas fêmeas. Foram realizados exames colpocitológicos para a confirmação do acasalamento, tomando-se como parâmetro a presença de espermatozoides nos esfregaços. A dexametasona foi administrada, via intraperitoneal na dosagem de 0,8mg/dia/animal (Vilaça-Junior et al. 2008). Os animais foram divididos, ao acaso, em dois grupos, cada um, constituído por quinze animais, a saber: Grupo I - ratas prenhas sem tratamento e sacrificadas no sétimo e 14º dia após confirmação de acasalamento e Grupo II - ratas tratadas com dexametasona, nos cinco primeiros dias de prenhez e sacrificadas no 7º e 14º dia após confirmação de acasalamento.

Cinco fêmeas dos grupos I e II foram eutanasiadas no sétimo dia de prenhez e as restantes no 14º dia. Os animais foram anestesiados com hidrocloridrato de cetamina (80mg/kg) e xilazina (6mg/kg), por via intramuscular. Foram retirados os cornos uterinos contendo sítios de implantação e placentas, e mergulhados imediatamente em líquido de Bouin, permanecendo no mesmo por 48 horas. Ao final do tempo de fixação os cornos uterinos foram colocados, um por um, em uma placa de Petri e levados a uma lupa para contagem dos sítios de implantações. Após os procedimentos iniciais, esses materiais foram processados para inclusão em parafina e corados pela técnica de Hematoxilina-Eosina (HE). O mesmo procedeu-se com as placentas, as quais após remoção ao 14º dia de prenhez, foram processados para inclusão em parafina e corados pelo método de HE e especiais (Ácido periódico de Schiff - PAS, e Tricrômico de Mallory) para análise histoquímica. As médias dos sítios de implantação foram submetidas ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, e quando necessário, foram comparadas pelo teste de Mann-Witney ( $P \leq 0,05$ ). Para análise morfométrica, foram utilizadas dez lâminas de cada grupo e as regiões do disco placentário foram analisadas. As medidas foram restringidas das regiões do labirinto, trofospongio espongiotrofoblasto e células trofoblásticas gigantes. A captura da imagem foi efetuada por meio de câmera de Vídeo Sony®, acoplada ao microscópio Olympus® Bx50. A morfometria foi realizada através de aplicativo Morfometria de Linhas, calibrado em micrômetros, associado ao do programa Optimas® 6.2 para Windows. A morfometria de pontos foi analisada pela quantificação, através da grátula de 110 pontos, das células de acordo com seu tipo, as quais

foram classificadas em: (1) Vascularização materna; (2) Células trofoblásticas pequenas - indiferenciadas (em contato com vasos fetal); (3) Células intermediárias (em contato com vasos maternos); (4) Células trofoblásticas gigantes (binucleadas); (5) Células sinciciais (proximas a região do espongioblasto) e (6) Mesênquima, na região do espongioblastos na região do trofospongio, e na região do labirinto em: (1) Trofoblasto sincicial; (2) Parede de vasos fetais; (3) Lúmen de vasos fetais e (4) Espaço sanguíneo materno. Leito vascular labiríntico (vaso materno), sendo analisados na objetiva de 40X, escolhidos 15 campos por região placentária escolhidas aleatoriamente. As médias de cada tipo classificado acima das regiões do disco placentário foram submetidas ao teste paramétrico de T ( $P < 0,05$ ).

## RESULTADOS

O número de sítios de implantação foi analisado estatisticamente e verificou-se que não houve diferenças entre os tratamentos (Quadro 1). Histologicamente os sítios de implantação dos grupos I e II não mostraram diferenças, pois se apresentaram bem preservados, totalmente inseridos na parede do útero, bastante desenvolvidos e muito próximos um do outro, sendo separados por uma faixa muito pequena de estroma endometrial (Fig.1A). Foi possível evidenciar ainda citotrofoblastos e algumas lacunas sanguíneas, além de figuras de mitose (Fig.1B).

Nas placentas com quatorze dias de desenvolvimento, no grupo I (Controle), o disco placentário apresentou as

### Quadro 1. Médias do número de sítios de implantação nos grupos experimentais após sete dias de prenhez do grupo I (Placebo) e do grupo II de ratas tratadas durante cinco primeiros dias de prenhez com dexametasona (0,8mg/kg)

Grupos	Média ± Desvio Padrão
I	10,50 ± 2,08 <sup>a</sup>
II	8,25 ± 4,64 <sup>a</sup>

Médias seguidas da mesma letra não diferem estatisticamente entre si pelo teste de Mann-Witney ( $P \leq 0,05$ ).

camadas do labirinto, espongioblastos trofospongio e células trofoblásticas gigantes bem características (Fig.1C). As placentas das ratas do grupo II, também apresentaram as mesmas camadas, bem características, semelhantes às observadas no grupo controle. No entanto, alterações histológicas foram observadas na camada dos espongioblastos trofospongio, verificando-se a migração de células trofoblásticas gigantes (Fig.1D). Essas células apresentaram-se bem desenvolvidas e algumas contendo dois núcleos bem volumosos (Fig.2A). A análise histoquímica pelo Tricrômico de Mallory revelou reações positivas de mesma intensidade nos discos placentários de ambos os grupos experimentais (Fig. 2B e 2C). No entanto, no grupo II o disco placentário apresentou-se mais intensamente corado pelo P.A.S., principalmente na camada do trofospongio (Fig.2D e 2E). O estudo morfométrico de linhas revelou que as me-

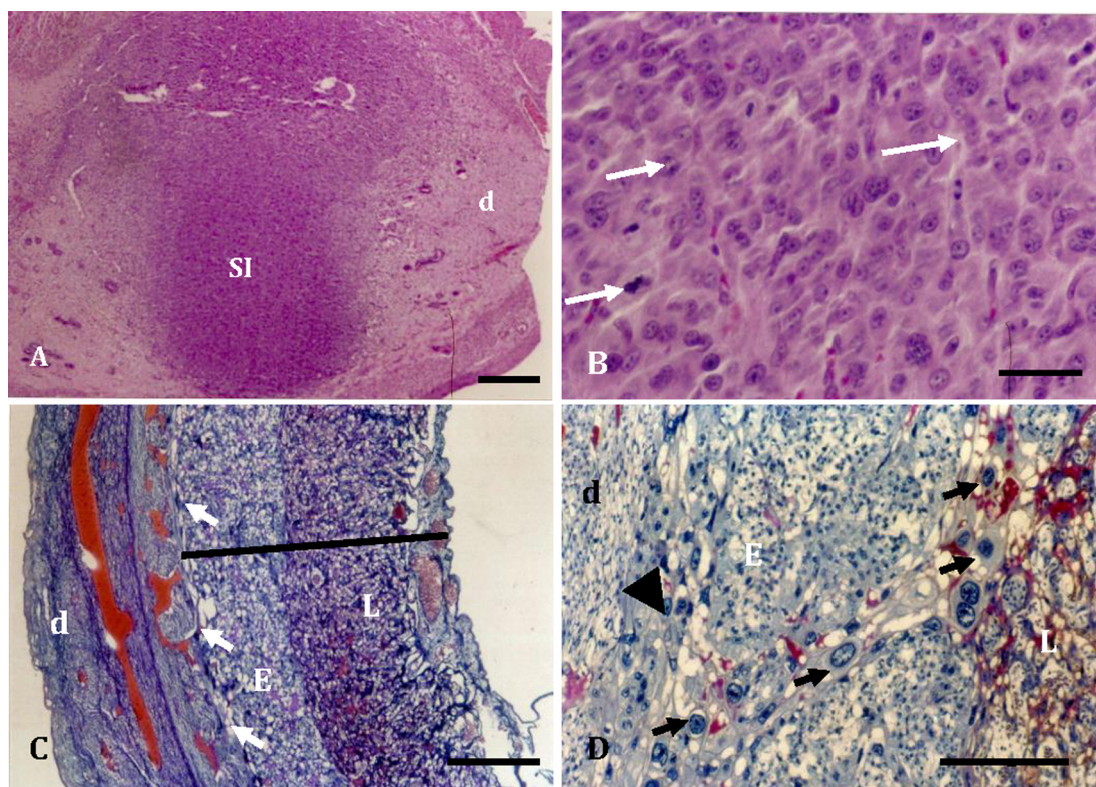


Fig.1. Sítio de implantação (SI) aos 7 dias de prenhez: (A) grupo controle mostrando-se totalmente inserido na decidua (d), semelhante ao grupo tratado. HE, Barra = 100µm. (B) grupo com administração de dexametasona, mostrando características idênticas ao grupo controle, apresentando atividade mitótica das células trofoblásticas (setas curtas) e lacunas sanguíneas (seta longa). HE, Barra = 50µm. Disco placentário (barra) aos 14 dias de prenhez: (C) grupo controle. Observar todas as regiões: Labirinto (L), Espongiotrofoblasto (E), e Células trofoblásticas gigantes (setas) individualizadas. Notar ainda a decidua (d). HE, Barra = 100µm. (D) grupo com administração de dexametasona, mostrando camada de células trofoblásticas gigantes (cabeça de seta) desorganizada (setas) entre o labirinto (L), e o espongiotrofoblasto (E). HE, Barra = 50µm.

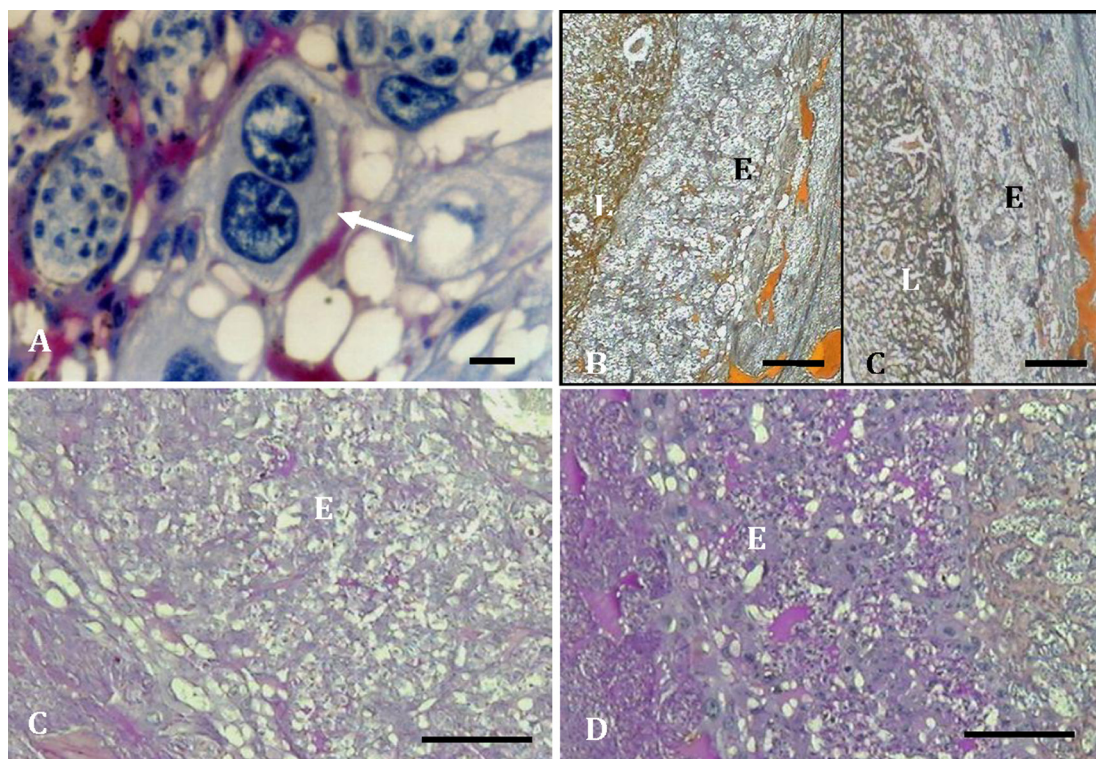


Fig.2. Disco placentário aos 14 dias de prenhez: (A) grupo com administração de dexametasona, apresentando célula trofoblástica gigante com dois núcleos bem volumosos (seta). HE, Barra = 25µm. (B) grupo controle mostrando as regiões do labirinto(L) e do espongiotrofoblasto (E) com intensidades semelhantes de coloração em relação ao grupo tratado com dexametasona (C). Tricrômico de Mallory, Barras = 100µm. (D) Região do espongiotrofoblasto (E) do grupo controle apresentando menor intensidade de coloração pelo PAS em relação ao grupo tratado (E). Barras = 25µm.

**Quadro 2. Resultados das medidas das áreas ( $\mu\text{m}^2$ ) das camadas do disco placentário do grupo I (Placebo) e do grupo II de ratas tratadas durante cinco primeiros dias de prenhez com dexametasona (0,8mg/kg)**

Grupos	Labirinto		Espongiotrofoblasto	Região das células trofoblásticas gigantes		
	E	C	E	C	E	C
I	74,23±34,34 <sup>a</sup>	236,71±39,17 <sup>a</sup>	95,64±24,36 <sup>a</sup>	105,88±38,83 <sup>a</sup>	23,24±6,17 <sup>a</sup>	24,51±5,90 <sup>a</sup>
II	219,81±49,58 <sup>b</sup>	268,34±41,41 <sup>b</sup>	90,49±24,01 <sup>a</sup>	111,01±35,36 <sup>a</sup>	34,75±8,97 <sup>b</sup>	34,32±5,13 <sup>b</sup>

Medidas em ( $\mu\text{m}$ ) extremidades(E) e área central(C). Média±Desvio padrão. Médias seguidas da mesma letra não diferem estatisticamente entre si. Mann-Witney ( $P \leq 0,05$ ).

**Quadro 3. Resultado das medidas da superfície total do disco placentário em ( $\mu\text{m}$ ) do grupo I (Placebo) e do grupo II de ratas tratadas durante cinco primeiros dias de prenhez com dexametasona (0,8mg/kg)**

Grupos	Media ± Desvio Padrão
I	273,51 ± 34,67 <sup>a</sup>
II	312,92 ± 39,12 <sup>b</sup>

Médias seguidas da mesma letra não diferem estatisticamente entre si. Mann-Witney ( $P \leq 0,05$ ).

**Quadro 4. Morfometria da contagem dos elementos da região do labirinto**

Grupos	I (media ± Desvio Padrão)	II (media ± Desvio Padrão)
Trofoblasto sincicial	15,0±7,00 <sup>a</sup>	13,4 ± 6,87 <sup>a</sup>
Parede dos vasos fetais	21,1±5,30 <sup>a</sup>	18,7±5,28 <sup>a</sup>
Lúmen dos vasos fetais	46,3±13,26 <sup>a</sup>	42,9±5,89 <sup>a</sup>
Espaço sanguíneo materno	16,6±7,89 <sup>a</sup>	29,8±10,03 <sup>b</sup>

Médias seguidas da mesma letra não diferem estatisticamente entre si. Mann-Witney ( $P \leq 0,05$ ).

**Quadro 5. Morfometria da contagem dos elementos da região do espongiotrofoblasto**

Grupos	I (media ± Desvio Padrão)	II (media ± Desvio Padrão)
Espaço sanguíneo materno	15,2±7,76 <sup>a</sup>	12,3±7,96 <sup>a</sup>
Células trofoblásticas indiferenciadas	9,7±2,20 <sup>a</sup>	11,1±2,66 <sup>a</sup>
Células trofoblásticas intermediárias	3,9±1,90 <sup>a</sup>	4,1±2,45 <sup>a</sup>
Células trofoblásticas gigantes	1,2±1,32 <sup>a</sup>	1,0±0,50 <sup>a</sup>
Células sinciciais	0,1±1,19 <sup>a</sup>	0,05±0,04 <sup>a</sup>
Mesenquima	73,1±9,65 <sup>a</sup>	64,7±14,58 <sup>a</sup>

Médias seguidas da mesma letra não diferem estatisticamente entre si. Mann-Witney ( $P \leq 0,05$ ).

didadas das regiões placentárias das ratas que receberam aplicações de dexametasona diferiram estatisticamente em relação ao controle nas regiões do labirinto e das células trofoblásticas gigantes, apresentando as maiores médias

tanto nas extremidades ( $219,81\mu\text{m}^2$  e  $34,75\mu\text{m}^2$ ), quanto na região central ( $268,34\mu\text{m}^2$  e  $34,32\mu\text{m}^2$ ) não diferindo, no entanto, na região do espongioblasto (Quadro 2). Além disso, analisando o disco placentário como um todo, verificou-se diferença estatística entre os grupos experimentais (Quadro 3).

Na morfometria de pontos, foi observada diferença estatística significativa entre os grupos I e II na região do labirinto (Quadro 4) quanto a vascularização materna, a qual mostrou-se maior no grupo II, tratado. Porém não foram observadas alterações na região do espongioblasto trofospongio do disco placentário (Quadro 5).

## DISCUSSÃO

Várias pesquisas relataram os efeitos indesejáveis dos glicocorticóides administrados nas fases finais da gestação (Canlon et al. 2003, Martins et al. 2003, Scavo et al. 2003). Os resultados da presente pesquisa demonstraram que a administração da dexametasona na dosagem de 0,8mg/dia/animal nos cinco primeiros dias de prenhez não afetou o número e a morfologia dos sítios de implantação. Estes resultados estão de acordo com Nevagi & Kaliwal (2001) os quais ressaltaram que a dexametasona na dosagem de 3mg/kg, aplicada até o sétimo dia, não afetou o processo de implantação. No entanto, as placentas coletadas no décimo quarto dia de prenhez verificou-se no grupo tratado hipertrofia das células trofoblásticas gigantes, algumas binucleadas e dispersas no disco placentário. Sabe-se que as células trofoblásticas gigantes binucleadas surgem da endoduplicação (mitoses incompletas) das células trofoblásticas gigantes da zona do labirinto (Klisch et al. 1999, Simmins et al. 2007), as quais estão situadas na parte em contato íntimo com a decídua, sendo considerada uma das principais células endócrinas da placenta por secretarem hormônios esteróides e peptídicos. Tem sido demonstrado ainda que o tratamento com dexametasona promoveu um aumento da secreção de gonadotrofina coriônica pelas células trofoblásticas (Baisden et al. 2007). Dessa forma o tratamento com dexametasona pode ter estimulado a síntese de gonadotrofinas o que pode ter sido o fator primordial para a migração e desenvolvimento das células trofoblásticas da região do labirinto, diferenciando-se assim nas células trofoblásticas gigantes sinusoidais. Além disso, as células trofoblásticas da região do labirinto possuem uma capacidade muito restrita na produção de hormônios tendo como funções principais a diferenciação em células trofoblásticas gigantes ou se fundirem para formarem as células trofoblásticas sinciciais, células que têm função de mediar a transferência de nutrientes e dejetos entre o compartimento materno e fetal (Knipp et al. 1999, Dy et al. 2007). Os resultados encontrados nesta pesquisa permitiram concluir que a dexametasona, na dosagem utilizada, não foi prejudicial à prenhez, pois a gonadotrofina coriônica tem por função manter o corpo lúteo e consequentemente os níveis necessários de hormônios importantes para manutenção da prenhez, como o estrógeno e progesterona. Histoquimicamente as placentas dos animais do grupo tratado só apresentaram diferenças quando coradas pelo P.A.S., principalmente na região do espongiotroblas-

to região do trofospongio, sugerindo que a dexametasona alterou metabolicamente a presença de açúcares no disco placentário. Este resultado está de acordo com os relatos de Pavek et al. (2007), os quais mencionaram que os receptores  $\alpha$  de glicocorticóides estão envolvidos na regulação de glicoproteínas no trofoblasto placentário. Além disso, as células trofoblásticas apresentam receptores constituídos por proteínas carreadoras de glicose no transporte de nutrientes através da placenta, havendo uma maior reação pelo PAS. No grupo tratado (Jones et al. 2007). Na análise morfométrica de linhas foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas camadas do labirinto e das células trofoblásticas gigantes, conseqüentemente aumentando a espessura do disco placentário. Isto pode ser justificado pela influência desse glicocorticóide, o qual estimula a secreção de gonadotrofina coriônica pelas células trofoblásticas aumentando o desenvolvimento de células trofoblásticas gigantes (Cronier et al. 1998). Além disso, existem trofoblastos na região do labirinto responsáveis pela produção do hormônio Lactogênio Placentário (PL), sintetizado a partir da segunda metade do período gestacional, o qual é estimulado por hormônios glicocorticóides, levando conseqüentemente a um maior desenvolvimento da região do labirinto (Simmons & Cross 2005). Após a análise por morfometria de pontos, quantitativamente houve diferença entre os grupos, de células da região do labirinto, porém não houve diferença estatística na região do trofospongio, região esta, onde foram quantificadas células trofoblásticas gigantes, o que não confirma os resultados percebidos pela análise morfológica e morfométrica de linhas. Isto salienta a importância da utilização da morfometria de pontos como uma ferramenta indispensável às pesquisas que utilizam análise morfológica. Pois, a apresentação das maiores médias na espessura da região do labirinto do grupo tratado pode estar relacionado a maior quantificação de vascularização materna pela morfometria de pontos. Estes achados não corroboram com os resultados de Hewitt et al. (2006) que perceberam uma redução na expressão do mRNA do fator de desenvolvimento de epitélio vascular (VEGF), na área de superfície do sangue materno e capilares fetais, porém estes pesquisadores aplicaram dexametasona apenas na dose de  $1\mu\text{g}/\text{ml}$  acrescentados na água de consumo durante 16 dias de prenhez. Além disso, segundo Feng et al. (2009) a dexametasona nas doses de 0,5 e 1mg/kg, doses equivalentes à da presente pesquisa, estimulam a expressão dos fatores de desenvolvimento do epitélio vascular (VEGF). Em adição, Kim et al. (2008a) e Kim et al. (2008b) relataram que a dexametasona estimula a angiopoetina, hormônio que ativa os fatores VEGF, o qual, segundo Ferrara (2004) é um potente estimulador da angiogênese induzindo a permeabilidade vascular e aumento do fator de crescimento placentário.

## CONCLUSÕES

A administração da dexametasona na dosagem 0,8mg/dia/animal, em ratas, nos primeiros cinco dias da prenhez, não afetou o número e a histologia dos sítios de implantação, porém promove alteração no disco placentários produzindo hipertrofia das células trofoblásticas gigantes, o

que pode comprometer a gestação, pois essas células representam papel central na interação materno-fetal.

Não foram evidenciadas alterações na quantidade de fibras de colágeno, porém houve interferência no metabolismo do glicogênio no espongiotrofoblasto.

A morfometria de linhas mostrou diferenças significativas nas regiões de trofospongio e labirinto entre os grupos. E a morfometria de pontos mostrou diferenças entre os grupos I e II apenas na região do labirinto.

## REFERÊNCIAS

- Aquino-Vega M.Y., Rodríguez-Páez L., Arce-Paredes P., Hernández-Chávez V.G., Becerril-Villanueva E. & Rojas-Espinosa O. 2013. The effect of alpha asarone, olive oil, and dexamethasone on collagen-induced arthritis (CIA) in the mouse. *Modern Res. Inflamm.* 2:9-20.
- Baisden B., Sonne S., Joshi R.M., Ganapathy V. & Shekhawat P.S. 2007. Antenatal dexamethasone treatment leads to changes in gene expression in a murine late placenta. *Placenta* 28:1082-1090.
- Batista A.P.C., Conceição A.P.M., Moraes F.E., Teixeira A.A.C. & Wanderley-Teixeira V. 2006. Histological evaluation of the induced endometriosis in rats, after treatment with dexamethasone. *Int. J. Morphol.* 24:565-570.
- Bavaresco L., Bernardi A. & Battastini A.M.O. 2005. Glicocorticóides: Usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. *Infarma* 17:58-60.
- Brito L.A., Hinsching C., Araujo E.G., Damasceno A.D. & Vieira R.C. 2005. Uso da técnica de histometria para graduação da lesão renal de nefrite intersticial em suínos abatidos em frigoríficos industriais. *Ciênc. Anim. Bras.* 6:261-265.
- Bruder E.D., Ping C.L. & Raff H. 2006. Metabolic consequences of hypoxia from birth and dexamethasone treatment in the neonatal rat: Comprehensive hepatic lipid and fatty acid profiling. *Endocrinology* 145:5364-572.
- Canlon B., Erichsen S., Nemlander E., Chen M., Hossain A., Celsi G. & Ceccatelli S. 2003. Alterations in the intrauterine environment by glucocorticoids modifies the developmental programme of the auditory system. *Eur. J. Neurol.* 17:2035-2041.
- Cronier L., Alsat E., Herve J.C., Délèze J. & Malassiné A. 1998. Dexamethasone stimulates gap junctional communication, peptide hormones production and differentiation in human term trophoblast. *Tropho Res.* 19:35-49.
- Driver P.M., Kilby M.D., Bujalska E.A., Walker E.A., Hewison M. & Stewart P.M. 2001. Expression of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes and corticosteroid hormone receptors in primary cultures of human trophoblast and placental bed biopsies. *Mol. Hum. Reprod.* 7:357-363.
- Dy J., Guan H., Sampath-Kumar R., Richardson B.S. & Yang K. 2007. Placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is reduced in pregnancies complicated with idiopathic intrauterine growth restriction: Evidence that this is associated with an attenuated ratio of cortisone to cortisol in the umbilical artery. *Placenta* 29:193-200.
- Feng Y., Rhodes P.G., Liu H. & Bhatt A. 2009. Dexamethasone induces neurodegeneration but also up-regulates vascular endothelial growth factor a in neonatal rat brains. *Neuroscience* 158:823-832.
- Ferrara N. 2004. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocrine Rev.* 25:581-611.
- Hewitt D.P., Mark P.J. & Wadell B.J. 2006. Glucocorticoids prevent the normal increase in placental vascularity during late pregnancy in the rat. *Endocrinology* 147:5568-5574.
- Jones H.N., Powell T.L. & Jansson T. 2007. Regulation of placental nutrient transport: a review. *Placenta* 28:763-774.
- Kim H., Choi J.Y., Lee J.M., Park Y.S., Suh H., Song H.R., Jo S.A. & Jo I. 2008a. Dexamethasone increases angiopoietin-1 and quiescent hematopoietic stem cells: a novel mechanism of dexamethasone-induced hematoprotection. *FEBS Letters* 582:3509-3514.
- Kim H., Lee J.M., Park J.S., Jo S.A., Kim Y.O., Kim C.W. & Jo I. 2008b. Dexamethasone coordinately regulates angiopoietin-1 and VEGF: A mechanism of glucocorticoid-induced stabilization of blood-brain-barrier. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 372:243-248.
- Klisch K., Hecht W., Pfarrer C., Schuler G., Hoffmann B. & Leiser R. 1999. DNA contents and ploidy level of bovine placental trophoblast giant cells. *Placenta* 20: 451-458.
- Knipp G.T., Audus K.L. & Soares M.J. 1999. Nutrient transport across the placenta. *Adv. Drug Delivery Rev.* 38:41-58.
- Martins J.P.C., Monteiro J.C. & Paixão A.D.O. 2003. Renal function in adult rats subjected to prenatal dexamethasone. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 30:32-37.
- Mayhew T.M., Jenkins H., Todd B. & Clifton V.L. 2008. Maternal asthma and placental morphometry: Effects of severity, treatment and fetal sex. *Placenta* 29:366-373.
- Moraes E.F., Wanderley-Teixeira V., Teixeira A.A.C., Silva W.E., Batista A.P.C. & Lemos A.J.J.M. 2008. Effect of the treatment with dexamethasone, for 10 and 15 days, on the fertility in induced rats to polycystic ovaries, by constant illumination. *Int. J. Morphol.* 26:659-663.
- Nevagi S.A. & Kaliwal B.B. 2001. Effect of dexamethasone on implantation and pregnancy in albino rats. *Int. J. Exp. Biol.* 39:1163-165.
- Pavek P., Cerveny L., Svecova L., Brysch M., Libra A., Vrzal R., Nachtigal P., Staud F., Ulrichova J., Fendrich Z. & Dvorak Z. 2007. Examination of glucocorticoid receptor  $\alpha$ -mediated transcriptional regulation of p-glycoprotein, CYP3A4, and CYP2C9 genes in placental trophoblast cell lines. *Placenta* 28:1004-1011.
- Scavo L.M., Newman V., Ertsey R., Chapin C.J. & Kitterman J.A. 2003. Maternally administered dexamethasone transiently increases apoptosis in lungs of fetal rats. *Exp. Lung Res.* 29:211-226.
- Schimmer B.P. & Parker K.L. 2003. Hormônio adrenocorticotrópico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais, p.1241-1261. In: Goodman L.S. & Gilman A.G. (Eds), *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. McGraw-Hill, Rio de Janeiro.
- Simmons D.G. & Cross J.C. 2005. Determinants of trophoblast lineage and cell subtype specification in the mouse placenta. *Develop. Biol.* 284:12-24.
- Simmons D.G., Fortier A.L. & Cross J.C. 2007. Diverse subtypes and developmental origins of trophoblast giant cells in the mouse placenta. *Develop. Biol.* 304: 567-578.
- Souza E., Kobayashi S., Camano M.J.S.L. & Kulay-Júnior L. 2001. Ação da Betametasona em ratas prenhes: Impacto sobre os níveis de corticosterona e glândulas adrenais maternas e fetais. *Revta Bras. Ginecol. Obst.* 23:667-673.
- Theogaraj E., John C.D., Christian H.C., Morris J.F., Smith S.F. & Buckingham J.C. 2005. Perinatal glucocorticoid treatment produces molecular, functional, and morphological changes in the anterior pituitary gland of the adult male rat. *Endocrinology* 146:4804-4813.
- Vackova Z., Vagnerova K., Libra A., Miksik I., Pacha J. & Staud F. 2009. Dexamethasone and betamethasone administration during pregnancy affects expression and function of 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in the rat placenta. *Reprod. Toxicol.* 28:46-51.
- Van-Beek J.P., Guan H., Julian L. & Yang K. 2004. Glucocorticoids stimulate the expression of  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in cultured human placental trophoblast cells. *J. Clin. End. Metab.* 89:5614-5621.
- Vilaça-Junior P.E.A., Teixeira A.A.C., Wanderley-Teixeira V., Moraes E.F., Araújo A.C.C. & Maia C.S. 2008. Morphological analysis of neonates of rats treated with dexamethasone in the initial phase of pregnancy. *Int. J. Morphol.* 26:523-527.
- Vilaça-Junior P.E.A., Soares A.F., Wanderley-Teixeira V., Araújo A.C.C. & Teixeira A.A.C. 2012. Efeito da administração pré-natal da dexametasona em ratas sobre os perfis glicídicos e hematológicos materno e da prole. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 64:606-614.
- Wadell B.J., Hisheh S., Dharmarajan A.M. & Burton P.J. 2000. Apoptosis in rat placenta is zone-dependent and stimulated by glucocorticoids. *Biol. Reprod.* 63:1913-17.