

## Investigação de efeitos lesivos de doses antiinflamatórias e imunossupressoras de dexametasona sobre a mucosa gástrica em camundongos

Investigation of damage effects by antiinflammatory and immunosuppressive doses of dexamethasone on mice's gastric mucosal

Sônia Maria Neumann Cupolilo<sup>1</sup>

Angela Maria Gollner<sup>1</sup>

Renato Lucas Passos de Souza<sup>2</sup>

Diogo Antônio Gomes Tiago<sup>3</sup>

Vandré Borges dos Reis Lima<sup>4</sup>

Tiago Silveira Lima<sup>4</sup>

### RESUMO

#### palavras-chave

Dexametasona

Camundongos

Lesão de mucosa gástrica

A dexametasona, potente glicocorticóide, pode causar inúmeras complicações, porém com incerto papel ulcerogênico no trato gastrointestinal. O objetivo do presente estudo foi investigar o papel da dexametasona nas doses antiinflamatórias e imunossupressoras na geração de lesão gástrica em camundongos Swiss Webster. Quarenta camundongos fêmeas foram divididos em três grupos. No Grupo I (n=16), os animais receberam 5 mg/kg/dia via intraperitoneal (IP) de dexametasona (dose imunossupressora); no Grupo II (n=16), 1,25 mg/kg/dia IP (dose antiinflamatória); e no Grupo III (n=8), solução fisiológica estéril IP (grupo controle). Os animais foram sacrificados em câmara de CO<sub>2</sub> a cada três dias a partir do 3º ao 12º dia. Foram realizadas gastrectomia total, adrenalectomia bilateral e esplenectomia. A leucometria global e específica foi feita em cinco animais de cada grupo a cada três dias. Não foram encontradas alterações macroscópicas e histológicas no trato gastrointestinal nos diferentes grupos. Em dois camundongos do grupo I e em dois do grupo II, observamos degeneração balonizante das células da supra-renal. Esteatose hepática foi observada apenas em um animal do grupo I. Os animais imunossuprimidos apresentaram leucopenia com linfopenia, neutrofilia e monocitopenia e naqueles submetidos a doses antiinflamatórias notaram-se apenas leucopenia com linfopenia. O grupo controle manteve a contagem dentro da normalidade. Não foi observado dano à mucosa gástrica com o uso de doses antiinflamatórias e imunossupressoras, utilizando-se a via intraperitoneal. Estudos complementares comparando diferentes vias de administração, doses, animais de experimentação e preparações de glicocorticóides deverão ser conduzidos antes de afastar um papel ulcerogênico deste grupo de medicamentos.

### ABSTRACT

Dexamethasone is a powerful glucocorticoid and it may result in some adverse effects, but it is uncertain whether it is ulcerogenic to the gastrointestinal tract. The aim of the present study was to investigate the antiinflammatory and immunosuppressive dose's effect of dexamethasone on the production of gastric mucosal damage in Swiss Webster mice. Forty female mice were separated in 3 groups. In Group I (n=16), the animals received 5 mg/kg/day (intraperitoneal route (IP) of dexamethasone (immunosuppressive dose); Group II (n=16): 1.25 mg/kg/day IP (antiinflammatory dose); and in Group III (n=8), saline solution IP (control group). The animals were sacrificed and necropsied at 3, 6, 9 and 12 days post-innoculation. Stomach, adrenal and sternal samples were collected and processed for microscopy studies. Global and specific counts of white blood cell were made in five animals in each group, each three days. Macroscopic and histological alterations on the gastrointestinal tract were not found in the different groups. In two mice of group I and in two of group II, balloon degeneration in adrenal cells was observed. In one animal of group I hepatic steatosis was found. The immunosuppressed animals presented leukopenia with lymphopenia, neutrofilia and monocytopenia and in those submitted to antiinflammatory doses it was noticed only leukopenia with lymphopenia. The control group kept the count within normality. Gastric mucosal damage with the use of antiinflammatory and immunosuppressive doses was not observed by using the intraperitoneal route. Complementary studies comparing different administration routes, doses, experimental animals and preparations of glucocorticoid must be undertaken before discarding a ulcerogenic role of this medicine group.

#### keywords

Dexamethasone

Mice

Gastric mucosal damage

1 Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Departamento de Patologia. E-mail: cito.sonia@veloxmail.com.br

2 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora. PIBIC – CNPq.

3 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora. BIC-UFJF.

4 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.. Provoque - UFJF.

## INTRODUÇÃO

Os glicocorticóides são hormônios esteróides produzidos no córtex adrenal humano pelas zonas fasciculadas e reticuladas sob controle da hipófise, a qual é regulada pelo hipotálamo. Atuam nos processos alérgicos, inflamatórios, imunológicos e no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras (DIASIO, 1996). A Dexametasona, potente glicocorticóide sintético, possui baixo custo e é amplamente utilizada com propriedades imunossupressoras e antiinflamatórias (RHODUS, 2006).

A corticoterapia sistêmica possibilita ao médico e ao paciente obterem melhores e mais desejados efeitos terapêuticos. No entanto, doses supra-fisiológicas podem propiciar complicações como: osteoporose, osteonecrose, insuficiência da glândula supra-renal, imunodepressão, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, anormalidades hidreletrolíticas e possível risco de úlceras pépticas, no entanto permanece a incerteza sobre o efeito ulcerogênico no trato gastrointestinal (RHODUS, 2006).

Estudos clínicos mostraram resultados controversos considerando a associação do uso de corticosteróides e formação de úlceras pépticas (MESSER, 1983). A administração desta medicação em animais experimentais resultou em erosões gástricas agudas (FILEP *et al.*, 1992; NOBUHARA, 1985; WALLACE, 1987), todavia outros estudos demonstram que a dexametasona não induziu estas lesões (AKIBA, 1998; GRETZER, 2001). A ocorrência de lesão gástrica parece relacionar a duração, a dose do tratamento, aos fatores predisponentes (hipoalbuminemia ou cirrose hepática) e a ingestão concomitante de antiinflamatórios não hormonais (FILEP *et al.*, 1992; WALLACE, 1987). Não obstante, pacientes com passado de úlcera podem piorar os sintomas durante o tratamento com glicocorticóides (DIASIO, 1997). Desta mesma forma, estudos experimentais mostraram que doses supra-fisiológicas de glicocorticóides, em ratos, atrasam a cicatrização da úlcera (CARPANI, 1995; JIING, 2003).

O presente trabalho objetiva investigar a ocorrência de efeitos lesivos de doses imunossupressoras (5mg/kg/dia) (SINGER, 2002) e antiinflamatórias (1,25mg/kg/dia) (LALLO, 2002) de dexametasona, comparadas ao grupo controle sobre a mucosa gástrica de camundongos Swiss Webster, após uso contínuo da medicação.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos foram realizados no laboratório do Departamento de Parasitologia, do Instituto de Ciências Biológicas da UFJF. Foram incluídos 40 camundongos

fêmeas heterozigotas albinas (Swiss Webster), de 6 a 8 semanas de idade, com 20g, obtidos do Centro de Animais de Laboratório (CECAL) da FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ). Os animais foram distribuídos em gaiolas próprias, 8 animais por gaiola, sob temperatura controlada, alimentados com ração apropriada, recebendo água filtrada e higienização diária. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em animais da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Os 40 camundongos foram separados em 3 grupos. O grupo I (n=16) recebeu 5 mg/kg/dia por via intraperitoneal (IP) de dexametasona (dose imunossupressora). O grupo II (n=16), 1,25 mg/kg/dia de dexametasona IP (dose antiinflamatória). O grupo III (n=8), solução fisiológica estéril IP (grupo controle). O tratamento foi realizado no período matinal. Dois animais dos grupos I e II foram sacrificados em câmara com atmosfera de CO<sub>2</sub> a cada três dias, a partir do 3º dia de administração até o 12º dia. Dois animais do grupo III foram sacrificados no 3º dia e dois no 12º pelo mesmo processo.

Os animais sacrificados foram submetidos à gastrectomia total incluindo segmento do esôfago e transição duodeno jejunal, glândulas supra-renais e fragmentos do esterno para avaliação macroscópica e histopatológica. A leucometria global e específica foi realizada em cinco animais de cada grupo a cada três dias, a partir do 3º dia de administração do glicocorticóides até o 12º dia, a fim de monitorar os efeitos antiinflamatórios e imunossupressores sobre a produção de leucócitos.

A análise estatística foi realizada pelo Microsoft Excel através do cálculo da média e do erro padrão, com os valores plotados em gráficos.

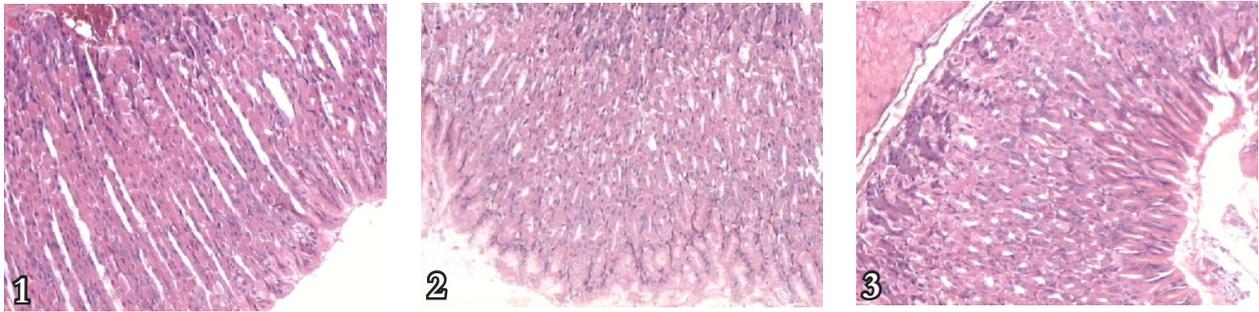
## RESULTADOS

Não foram observadas intercorrências nos animais durante a realização dos experimentos. Também não foram encontradas alterações como hiperemia, petéquias ou erosões na mucosa gástrica dos camundongos à avaliação macroscópica.

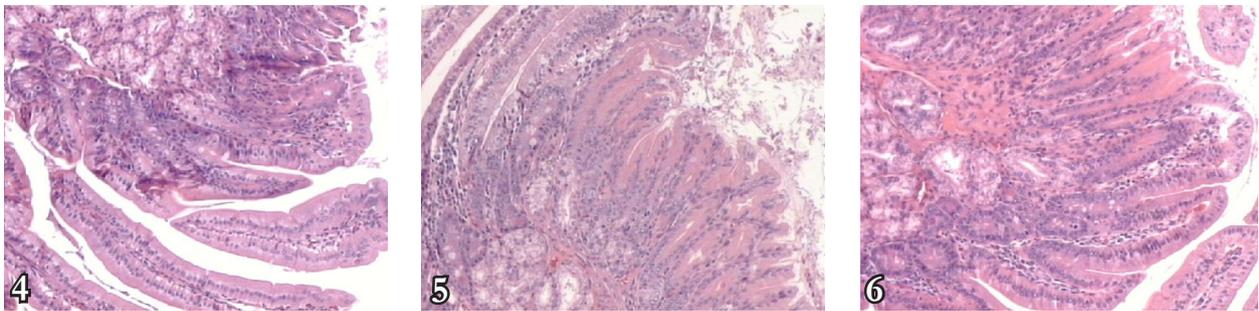
Na avaliação microscópica da mucosa de esôfago, estômago e intestino não foram encontradas alterações histológicas nos diferentes grupos (grupo I imunossupressor, II antiinflamatório e III controle) (Figuras 1 a 7).

Na avaliação da glândula supra-renal, em dois camundongos do grupo I (dias 9 e 12) e em dois do grupo II (dias 6 e 12), foi evidenciada degeneração balonizante no citoplasma das células das zonas fasciculada e reticulada da glândula supra-renal, de menor intensidade no animal do grupo I no 9º dia e no animal do grupo II no 6º dia do protocolo (Figura 8).

Na avaliação da medula óssea esternal, a celularidade dos três grupos analisados esteve em torno de 90%, com



Figuras 1 a 3 - Comparação entre os grupos GI (fig. 1), GII (fig. 2) e GIII (fig.3) do corpo gástrico (HE 100x) que não apresentaram lesões ulcerativas da mucosa.



Figuras 4 a 6 - Comparação entre os grupos GI (fig. 4), GII (fig. 5) e GIII (fig.6) da transição piloro-duodenal (HE 100x) que não apresentaram lesões ulcerativas da mucosa.

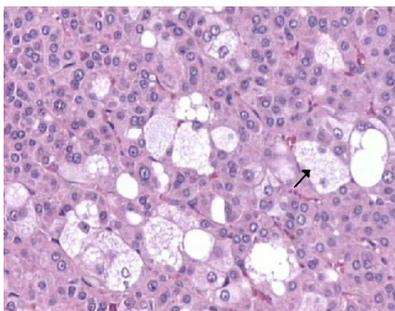


Figura 7 - Degeneração balonizante (↑) na camada reticulada da supra-renal em camundongo imunossuprimido do grupo GI (HE 200x).

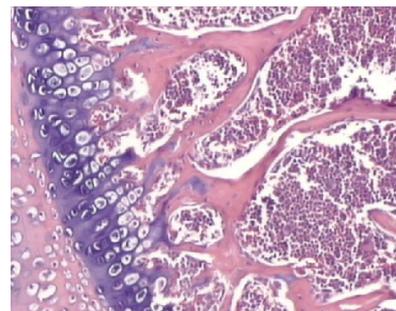


Figura 8 - Medula esternal normal de um camundongo do grupo GI (HE 100x). A celularidade dos 3 grupos esteve em 90%, com as 3 linhagens (megacariocítica, eritróide e mielóide) normomaturativas.

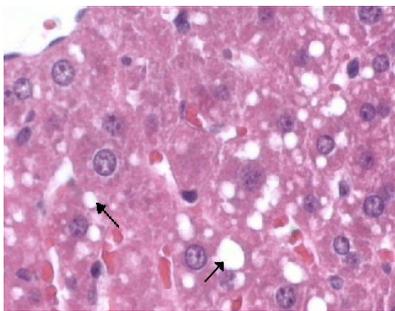


Figura 9 - Encontro de esteatose hepática (↑) em um camundongo no grupo I tratado com dose imunossupressora no 9º dia de protocolo (HE 400x).

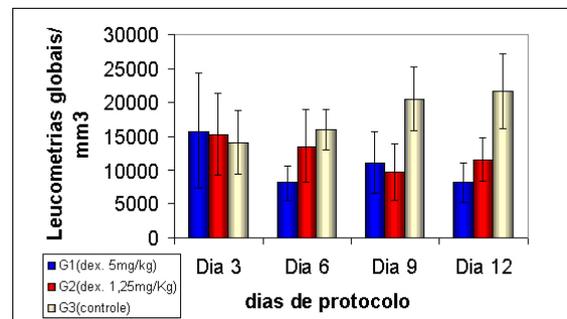


Figura 10 - Contagem do número absoluto de leucócitos no sangue periférico (leucócitos/mm<sup>3</sup>) no 3º, 6º, 9º e 12º dia de protocolo nos camundongos tratados com dexametasona em dose imunossupressora (grupo 1), antiinflamatória (grupo 2) e solução fisiológica (grupo 3).

representação proporcional e normomaturativas das linhagens megacariocítica, eritróide e mielóide (Figura 9). Esteatose hepática foi encontrada em fragmento aderido ao segmento gastrointestinal de um animal do grupo I (dia 9) (Figura 9).

Nítida redução no número global de leucócitos no sangue periférico foi observada, mais evidente no grupo I, que recebeu doses imunossupressoras, do que no grupo II, que recebeu a dose antiinflamatória, quando comparados à leucometria do grupo controle III (Figura 10).

A contagem de neutrófilos apresentou redução progressiva no decorrer dos experimentos no grupo I, mantendo-se equilibrada no grupo II, enquanto no grupo III ocorreu neutrofilia. O grupo I apresentou leve linfopenia nos dias 6 e 12; o grupo II apresentou queda progressiva da contagem de linfócitos embora atingindo os níveis do grupo controle. O grupo III, apesar de linfocitose nos dias 6 e 9, manteve no dia 12 a mesma contagem de linfócitos do início dos experimentos.

O grupo I mostrou diminuição na contagem de monócitos no sangue periférico quando comparado ao grupo III, embora a contagem do grupo II tenha sido discretamente maior.

## DISCUSSÃO

Para exercer seus efeitos antiinflamatórios e imunossupressores, os corticóides inibem a liberação de mediadores químicos da inflamação. Assim, inibem a via do ácido araquidônico através da inibição da enzima fosfolipase A<sub>2</sub> as aminas vasoativas, os radicais livres do oxigênio, as citocinas, e na reação alérgica reduzem a expressão das moléculas de adesão e a liberação de mediadores de neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, monócitos, plaquetas e linfócitos. Dessa forma, em doses terapêuticas, reduzem a amplificação e a cronificação do processo, além de diminuir a repercussão clínica da inflamação e da alergia. As ações reguladoras imunes diminuem a expansão clonal dos linfócitos T e B, a produção e ação das citocinas (TNF $\gamma$ , GM-CSF) e os componentes do complemento do sangue e a produção de IgG (DIASIO, 1996).

A administração de glicocorticóides em humanos causa linfocitopenia, monocitopenia, basofilia e eosinopenia. As ações nos linfócitos e monócitos são máximas dentro de 4 a 6 horas após a administração, retornando à normalidade após 24 a 48 horas e persistindo com a administração contínua. Contrariamente, os neutrófilos elevam a concentração sanguínea, atingindo o pico em 4 a 6 horas devido à produção acelerada pela medula óssea, com exocitose reduzida para o tecido conjuntivo (DIASIO, 1996; RHODUS, 2006).

O presente experimento demonstrou que animais submetidos à imunossupressão apresentaram leucopenia com redução da contagem de linfócitos, neutrófilos, monócitos no sangue periférico. Animais submetidos a doses antiinflamatórias apresentaram diminuição da leucometria global e de linfócitos e mantiveram a contagem dos segmentados e de monócitos. O grupo controle manteve o número de linfócitos e monócitos dentro da normalidade, com aumento da leucometria global e de segmentados. Observou-se queda da leucometria mais acentuada no grupo 1 em relação ao grupo 2. O exame histopatológico da medula óssea dos camundongos dos 3 grupos em nosso trabalho não demonstrou diferença na celularidade, apesar da leucopenia encontrada nos grupos tratados com doses imunossupressora e antiinflamatória. Este resultado pode refletir que o curto período de tempo (12 dias) de tratamento com dexametasona não foi suficiente para bloquear a produção de leucócitos, devido à meia-vida destas células. Por outro lado, esta droga intervém na expressão de moléculas de adesão e comunicação intercelular, inibindo consideravelmente a liberação de leucócitos do compartimento medular para o vascular (CONN, 1976; DIASIO, 1996; RHODUS, 2006). Considerando-se número e gravidade dos efeitos colaterais, a decisão quanto à instituição de terapia com glicocorticóides sempre exige uma cuidadosa consideração dos riscos. A dose única de glicocorticóide, mesmo elevada, e a terapia de curta duração (até sete dias) são praticamente isentas de efeitos deletérios, na ausência de efeitos colaterais. Na terapêutica superior a uma semana verifica-se aumento na incidência de efeitos incapacitantes e potencialmente letais, relacionados à dose e ao tempo (DIASIO, 1996).

Ao contrário dos antiinflamatórios não esteróides (AINE) que são drogas ulcerogênicas da mucosa gastroduodenal por inibição na síntese de prostaglandinas, não há definição se os glicocorticóides causam danos à mucosa gástrica, se predispõe a mucosa aos danos induzidos por outros agentes e se interferem apenas com o reparo dos danos existentes. Gretzer *et al.* (2001) encontraram danos histológicos significativos na mucosa gástrica de ratos (dose-dependente) usando 5-20mg/Kg de indometacina (AINE) via oral já nas primeiras 5h de experimento em contraste ao uso de 2mg/Kg de dexametasona que não evidenciou dano.

O mecanismo desta possível ação prejudicial dos glicocorticóides não está claro, embora a inibição da síntese do muco gástrico e os efeitos sobre o *turnover* celular sejam sugeridos (WALLACE, 1987).

Resultados controversos considerando a associação do uso de corticosteróides e formação de úlceras pép-

ticas estão relatados (CONN, 1976; MESSER, 1983). Alguns autores relacionaram a administração de corticosteróides em animais experimentais com erosões gástricas agudas (FILEP *et al.*, 1992; NOBUHARA, 1985; WALLACE, 1987), porém outros não demonstraram lesões gástricas induzidas pela dexametasona (AKIBA, 1998; GRETZER, 2001).

A utilização da via intraperitoneal deveu-se a melhor e mais rápida absorção, ao mínimo risco de perda na inoculação e a ausência do efeito local do corticosteróide na mucosa do trato gastrointestinal. As doses supra-fisiológicas anti-inflamatórias (1,5mg/Kg) e imunossupressoras (5mg/Kg) de dexametasona e a análise geral dos resultados macroscópicos e microscópicos obtidos revelou que não ocorreu alterações na mucosa gastrointestinal nos três grupos. Filep *et al.* (1992), usando doses diárias (0,4-4mg/Kg) de dexametasona via intraperitoneal, por 1-6 dias, observaram danos na mucosa glandular gástrica tempo e dose dependente em ratos, caracterizados por extensa hiperemia com petéquias e erosões focais. Sugeriram, ainda, a possível participação do fator ativador plaquetário (PAF) como mediador do dano na mucosa gástrica. Demonstraram níveis elevados de PAF na mucosa gástrica dos ratos durante o tratamento com dexametasona e ausência de danos gástricos em ratos que usaram antagonistas dos receptores de PAF. Estes resultados divergem dos observados em nosso estudo, ressaltando que o animal utilizado foi o rato Wistar, sendo que utilizamos camundongos Swiss Webster.

Jiing *et al.* (2003) usando doses não ulcerogênicas intragástricas (0,2 mg/kg) de dexametasona em ratos demonstraram atraso no processo de cicatrização da úlcera em comparação com o grupo controle, assim como Carpani *et al.* (1995) demonstraram com o uso de 10 mg/kg de prednisona via subcutânea, porém revertendo o atraso na cicatrização com o uso concomitante de PGE2 (misoprostol). Jiing *et al.* (2003) mostrou aumento na expressão da proteína COX-2 e na formação da PGE2 na margem das úlceras nos dias 4 e 7, depois da indução com ácido acético intraluminal, e não achou lesões macroscópicas ou microscópicas na mucosa gástrica dos ratos. O tamanho da úlcera aumentava de acordo com o aumento da dose de dexametasona, o que pode dever-se a diminuição da proliferação de células epiteliais, do muco gástrico, da microvasculatura na base da úlcera e ao aumento da apoptose no grupo controle em relação ao grupo tratado com dexametasona. A administração de PGE2 100 ou 200 µg/Kg reverteu a ação adversa da dexametasona no atraso da cicatrização das úlceras, atenuou as ações inibitórias da dexametasona no número de células proliferativas na margem das úlceras e no número de microvasos na margem

e base da úlcera. Nossos animais de experimentação não apresentavam situações clínicas predisponentes ou associadas à formação de úlceras gástricas.

De fato, a formação da úlcera gástrica é um dinâmico estado de desequilíbrio entre fatores agressivos e protetores. O mecanismo responsável pelo dano à mucosa gástrica induzido por corticosteróides parece ser a inibição da síntese de muco pela mucosa, o aumento da gastrina, a hiperplasia das células parietais com aumento da secreção ácida e a supressão do metabolismo do ácido araquidônico e da síntese de prostaglandinas (BANDYOPADHYAY, 1999; DELANEY, 1979; MENGUY, 1963; WOLFE, 1999). Em análise prospectiva com o hormônio adrenocorticotrófico e glicocorticóides, Conn (1976) concluíram que a frequência total de úlcera péptica não esteve aumentada durante a terapia, embora episódios de hemorragia gastrointestinal alta fossem mais comuns nos pacientes que usaram corticosteróides. Filep *et al.* (1992); Nobuhara *et al.* (1985) e Wallace (1987) demonstraram que a administração de corticosteróides em ratos resultou em erosões gástricas agudas, apesar disso Akiba (1998) e Gretzer (2001) não demonstraram lesão gástrica induzida pela dexametasona, conforme observado em nosso estudo.

Wallace (1987) usando corticosteróides em diferentes grupos não encontrou dano gástrico até o 4º dia com o uso diário de dexametasona e até o 6º dia com o uso contínuo de prednisona, comprovando a maior potência da primeira em relação à segunda droga. Comprovou, também, significativa redução na síntese de leucotrieno e mieloperoxidase, porém sem alteração das prostaglandinas na mucosa gástrica desses ratos, confirmando os achados de Whittle (1978) e Cirino (1986) que evidenciaram que os glicocorticóides não inibem a síntese de prostaglandinas no estômago de ratos, mesmo nas doses que possam causar os danos hemorrágicos.

De acordo com os dados de uma meta-análise com 71 estudos experimentais controlados, a associação entre a terapia com glicocorticóides e úlceras pépticas ou hemorragias gastrointestinais ocasionou aumento no risco de ulceração péptica e hemorragias em seres humanos em uso desses medicamentos (MESSER, 1983).

Encontramos, também, alterações histopatológicas importantes nas glândulas adrenais e no fígado, compatíveis com já conhecidos efeitos colaterais dos glicocorticóides em humanos. O achado ocasional de esteatose hepática em um camundongo do grupo I demonstra importante interferência no metabolismo lipídico dos hepatócitos com o uso dos glicocorticóides em doses supra-fisiológicas. O achado de degeneração balonizante no citoplasma das células das zonas fasciculada e reticulada da glândula supra-renal em dois

camundongos do grupo I e dois do grupo II confirma o potencial dessas drogas em inibir o eixo hipotálamo-hipofise-adrenal e conseqüentemente provocar uma insuficiência supra-renal aguda.

## CONCLUSÃO

No presente modelo experimental não foi observado dano à mucosa gástrica, embora o trabalho tenha sido realizado com animais saudáveis utilizando doses efetivamente antiinflamatórias e imunossupressoras por um período de tempo considerável. Estudos complementares comparando outras vias de administração, diferentes animais de experimentação e preparações deverão ser conduzidos antes de afastar o papel ulcerogênico dos corticosteróides, principalmente levando-se em conta que sua utilização corrente na prática médica é indispensável em condições clínicas graves associadas a baixo fluxo sanguíneo na mucosa gástrica, com surgimento de úlceras de estresse.

## REFERÊNCIAS

AKIBA Y. *et al.* Inhibition of inducible nitric oxide synthase delays gastric ulcer healing in the rat. **J Clin Gastroenterol**, v.27, n.1: S64-S73,1998.

BANDYOPADHYAY U, BISWAS K, BANDYOPADHYAY D, GANGULY CK, BANERJEE RK. Dexamethasone makes the gastric mucosa susceptible to ulceration by inhibiting prostaglandin synthetase and peroxidase-two important gastroprotective enzymes. **Moll Cell Biochem**, v. 202, p.31-6, 1999.

CARPANI MK, RENTSCH R, LEVI S, HODGSON HJF. Corticosteroids reduce regenerative repair of epithelium in experimental gastric ulcers. **Gut**, v. 37, n.5, p. 613-616, 1995.

CIRINO G, SORRENTINO L. Phospholipase inhibition and prostacyclin generation by gastric mucularis and mucosa layers. **Agents and Actions**, v. 18, p.535, 1986.

CONN HO, BLITZER BL. Noassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. **N Eng J Med**, v. 294, p. 473-479, 1976.

DELANEY JP, MICHEL HM, BONSACK ME, EISENBERG MM, DUNN DH. Adrenal corticosteroids cause gastrin cell hyperplasia. **Gastroenterology**, v. 76, p. 913-6, 1979.

DIASIO, R.B.; LOBUGLIO, A.F. Immunomodulators: immunosuppressive agents and immunostimulants. In: Hardman JG, Limbird LE. **Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics**. New York: International, 1996. p. 1292-308.

FILEP, J.G.; HERMAN, F.; FOLDES-FILEP, E.; SCHNEIDER, F.; BRAQUET, P. Dexamethasone-induced gastric mucosal damage in the rat: possible role of platelet-activating factor. **Br J Pharmacol**, v. 105, n.4, p. 912-8, 1992.

GRETZER, B.; MARICIC N.; RESPONDEK, M.; SCHULIGOI, R.; PESKAR, B.M. Effects of specific inhibition of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 in the rat stomach with normal mucosa and after acid challenge. **Br J Pharmacol**, v.132, p. 1565-73, 2001.

JIING, C.L. *et al.* Non-ulcerogenic Dose of Dexamethasone Delays Gastric Ulcer Healing in Rats. **JPET**, v. 307, p. 692-8, 2003.

LALLO, M.A.; SANTOS, M.J.; BONDAN, E. F. Infecção experimental pelo *Encephalitozoon cuniculi* em camundongos imunossuprimidos com dexametasona. **Rev Saúde pública**, v. 36, n.5, p. 621-6, 2002.

MENGUY, R.; MASTERS, Y. F. Effect of cortisol on mucoprotein secretion by gastrin antrum of dogs: pathogenesis of steroid ulcers. **Surgery**, v.54, p.19-28, 1963.

MESSER, J; REITMAN, D; SACKS, HS, SMITH, H.J; CHALMES, TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. **N Engl J Med**, v. 309, p. 21-24, 1983.

NOBUHARA, Y; UEKI, S; TAKEUCHI, K. Influence of prednisolone on gastric alkaline response in rat stomach. A possible explanation for steroid-induced gastric lesion. **Dig Dis Sci**, v.30, p.1166-73, 1985.

PESKAR, BM; EHRLICH, K; EGGER, T; SATTLER, W. Dexamethasone impairs the gastric mucosal integrity in rats treated with a cyclooxygenase-1 but not with a cyclooxygenase-2 inhibitor. **Pharmacology**, v. 76, n. 4, p. 180-184, 2006.

RHODUS, NL; CHENG, B; BOWLES, W; MYERS, S; MILLER, L; ONDREY, F. Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of (erosive) oral lichen planus with dexamethasone. **Oral DIs**, v.12, n.2, p. 112-116, 2006.

SINGER, M; LEFORT, J; VARGAFTING, BB. Granulocyte Depletion and Dexamethasone Differentially Modulate Airways Hyperreactivity, Imflamatiomm, Mucus Accumulation, and Secretion Induced by rmIL-13 or Antigen. **Am J Respir Cell Mol Biol**, v.26, p. 74-84, 2002.

WALLACE, JL. Glucocortcoid-induced gastric mucosal damage: inhibition of leukotriene, but not prostaglandin biosynthesis. **Prostaglandins**, v. 34, n.2, p. 311-23, 1987.

WHITTLE, BJR. Potential endogenous inhibitor of prostaglandin synthetase in plasma: failure to inhibit cyclo-oxygenase in platelets and the gastric mucosa. **J Pharm Pharmac**, v. 30, p.467, 1978.

WOLFE, MM; LICHTENSTEIN, DR; SINGH, G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **N Engl J Med**, v. 340, p. 1888-9,

Enviado em 25/10/2007

Aprovado em 18/12/2007