

ANALISE DOS PESOS CORPORAIS DOS ANIMAIS, TESTÍCULO E ÍNDICE GONADOSSOMÁTICO NO EFEITOS DA HIPERPROLACTINEMIA TRATADA COM MELATONINA

Maria Eduarda da Silva ¹

Danilo Coelho de Lima ²

Pedro Vinicius Silva Novis ³

Bruno Mendes Tenorio ⁴

Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio ⁵

INTRODUÇÃO

A prolactina (PRL) inicialmente foi descrita com a função de estimular a lactação, porém, atualmente, já foram descritas mais de 300 funções relacionadas a este composto (BOLE-FEYSOT et al., 1998). Além disso, a PRL apresenta papéis variados em diferentes espécies (CONNER; FRIED, 1998). É caracterizado como um hormônio proteico produzida principalmente na hipófise anterior, por células especializadas conhecidas como lactotrofos. Entretanto, em humanos, essa substância pode ser produzida em outros locais, como no cérebro, útero, glândulas mamárias, placenta e sistema imune (FREEMAN et al., 2000).

A prolactina é uma molécula heterogênea, cujo fato deve-se a modificações pós transcricionais e traducionais, podendo ser glicosilação, fosforilação e polimerização (BRUCE RA, et al., 1992). A polimerização da prolactina implica na presença de diferentes tamanhos de formas moleculares circulantes, podendo ser monomérica (peso molecular-23kDa), predominante em indivíduos saudáveis e em pacientes que apresentam prolactinomas, a dimérica (45-60 kDa) e a macroprolactina (150-170 kDa). (VILAR et al, 2018).

Os principais produtores de prolactina, os lactotrofos, estão sob o controle inibitório da dopamina hipotalâmica (BICER, M; AKIL, M; AVUNDUK, M; KILIC, M; MOGULKOC, R; BALTACI, A. et al., 2011). Logo, esse sistema consiste na liberação de dopamina, por sinalização hipotalâmica, pelos neurônios tuberosos-infundibulares no sistema porta-hipofisário. A dopamina, então, chega à hipófise anterior, ligando-se aos receptores e inibindo tanto a síntese de prolactina, quanto a proliferação de lactotrofos (REPPERT S et al 1995).

A Hiperprolactinemia (HPL) é uma desordem endócrina que ocorre preferencialmente em mulheres (CAPOZZI, A). As manifestações clínicas relacionadas variam significativamente, dependendo da idade e sexo dos pacientes e da quantidade de prolactina em excesso (CONNER; FRIED, 1998). A hiperprolactinemia é caracterizada pelo aumento da prolactina sérica, podendo ser causada por fatores fisiológicos, desordens pituitárias ou

¹ Graduando do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Federal Pernambuco-UFPE, mariaeduardaufpe@gmail.com;

² Graduado pelo Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal - UFPE, daniolclh96@gmail.com;

³ Graduando do Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco- UFPE; pedro.novissp@gmail.com;

⁴ Professor Doutor da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, brunoufrpe@gmail.com;

⁵ Professor orientador: Doutora da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, fcas14@hotmail.com.

através do uso de fármacos. A gravidez, amamentação, estresse, sono e exercícios, são condições fisiológicas onde pode-se observar o aumento sérico da PRL, aumento este temporário. Entre as desordens pituitária que acarretam na hiperprolactinemia, está o adenoma ou prolactinoma hipofisário, que são tumores hipofisários. (STEFANEANU L, KOVAKS K, HORVATH E, et al 1994).

Os sintomas da hiperprolactinemia está relacionado ao hipogonadismo. As mulheres hiperprolactinêmicas podem apresentar infertilidade, diminuição da libido, amenorreia, oligomenorréia e galactorréia. (WILL PM, WALTER JD., et al 1999). Nos homens, a hiperprolactinemia pode causar disfunção erétil, perda da libido, raramente pode haver a manifestação de ginecomastia e galactorreia, por conta dos baixos níveis de estrogênio. Em ambos os sexos, o aumento da prolactina pode causar ganho de peso e osteoporose (WALSH; PULLAN, 1997). No entanto, não se sabe ao certo a relação entre melatonina e prolactina. Dessa forma, a presente pesquisa teve como objetivo analisar o testículo de ratos induzidos à hiperprolactinemia e tratados com melatonina.

METODOLOGIA (OU MATERIAIS E MÉTODOS)

O presente projeto foi submetido ao comitê de ética da Universidade Federal de Pernambuco sob número nº. 23076/011943/2018-17. Foram utilizados 15 ratos albinos (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem Wistar, com 90 dias de idade, procedentes do Biotério do Centro Acadêmico de Vitória, da Universidade Federal de Pernambuco. Esses animais foram mantidos em gaiolas, com alimentação e água ad libitum.

Os machos foram divididos, ao acaso, em três grupos, cada um constituído por 5 machos, a saber:

Grupo I - ratos controle (sem tratamento);

Grupo II – ratos induzidos a hiperprolactinemia (Domp);

Grupo III- ratos induzidos a hiperprolactinemia e tratados com melatonina (domp+mel);

TRATAMENTO COM MELATONINA

Foi administrada na dose de 200 µg de melatonina por 100g de peso corporal do animal por meio de injeções por via subcutânea no início da noite (18:00h) durante 30 dias após o tratamento. A melatonina foi dissolvida em um volume de etanol (0,02 mL) e diluída em solução salina (NaCl a 0,9%). Os animais do grupo controle receberam, respectivamente, solução NaCl 0,9% e 0,02 mL de etanol.

TRATAMENTO COM DOMPERIDONA (DOMP)

A DOMP foi dissolvida em 10mL de solução salina. Os animais do grupo placebo receberam apenas solução salina.

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Após 30 dias de tratamento com a melatonina, os machos de cada grupo foram anestesiadas utilizando hidrocloreto de cetamina (80 mg/kg) e xilazina (6 mg/kg), por via intramuscular. Em seguida, foram eutanaziados utilizando a dosagem letal para remoção do testículo, sendo este imediatamente pesado e em seguida imerso em formol tamponado 10%, permanecendo no mesmo por 24 horas. Após isso, o órgão coletado foi clivado e submetido à

técnica histológica de inclusão em parafina. O fragmento do órgão foi desidratado em álcool etílico (concentrações crescentes), diafanizado pelo xilol, impregnado e incluído em parafina. Em sequência, os cortes foram submetidos à técnica de coloração pela Hematoxilina-Eosina (H.E).

DESENVOLVIMENTO

O tratamento com melatonina (Sigma, St. Louis, MO, USA) foi realizado de acordo com a metodologia proposta por (PRATA-LIMA; BARACAT; SIMÕES, 2004). A indução à hiperprolactinemia foi obtida com a injeção subcutânea de domperidona na dose de 4mg por quilo de peso corporal diária, sempre no horário das 11:00 hs da manhã (FELICIO; BRIDGES, 1992).

PESOS CORPORAL DOS ANIMAIS, TESTÍCULO E ÍNDICE ORGANOSSOMÁTICO

O peso dos ratos e dos testículos foi mensurado mediante balança analítica de precisão imediatamente após a coleta dos mesmos. O índice gonadossomático foi calculado pela razão entre o peso de cada testículo e o peso corpóreo de cada animal como representado na figura abaixo:

Onde: IO: Índice gonadossomático;
PO: Peso do órgão;
PC: peso corporal

$$IO = \frac{PO}{PC} \times 100$$

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística do peso dos testículos e morfometria foi realizada em um programa computacional InStat®, onde dados serão avaliados por meio de testes este Anova One way, com post-hoc de Tukey ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise do peso corporal dos machos revelou que os animais do grupo II apresentaram maiores médias diferindo significativamente dos grupos I e III. A análise do peso dos testículos revelou que os animais do grupo II apresentaram maiores médias diferindo significativamente dos grupos I e III. A análise do índice gonadossomático revelou que os animais do grupo II apresentaram maiores médias diferindo significativamente dos grupos III.

A hiperprolactinemia em humanos pode estar associado com a alta taxa de obesidade (ASANO S, UEKI K, SUZUKI I, KIRINO T. et al 2001), e em várias espécies animais em que há a administração de prolactina, há também o aumento da ingestão de comida (COLAO A, DI SARNO A, LANDI ML, et al. 2000). Por conta disso os animais do Grupo II apresentaram maior ganho de peso. Já no Grupo III, é possível notar que a associação de melatonina com prolactina fez com que a média de peso diminuísse. Nos testículos a hiperprolactinemia pode causar o aumento do peso testicular (BILLER BMK, MOLITCH

(83) 3322.3222

contato@conapesc.com.br

www.conapesc.com.br

ME, VANCE ML, et al., 1996). E mais uma vez a prolactina aliada a melatonina apresentaram efeito de diminuição dos sintomas da hiperprolactinemia, fazendo com que a média de peso testicular, diminua.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melatonina utilizada como agonista dopaminérgico para a inibição de quadros de hiperprolactinemia mostrou-se eficiente na diminuição do peso corporal e dos testículos dos animais.

Palavras-chave: Gonadossomático, Hiperprolactinemia, Melatonina, Testículo,

REFERÊNCIAS

- ASANO S, UEKI K, SUZUKI I, KIRINO T., et al. Clinical features and medical treatment of male prolactinomas. *Acta Neurochir (Wien)* 143:465-470. 2001.
- BICER, M; AKIL, M; AVUNDUK, M; KILIC, M; MOGULKOC, R; BALTACI, A. Interactive effects of melatonin, exercise and diabetes on liver glycogen levels. *Endokrynologia Polska*, v.62, n.6, p. 252-255, 2011
- BILLER BMK, MOLITCH ME, VANCE ML, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2338-2343. 1996
- BOLE-FEYSOT C, GOFFIN V, EDERY M, BINART N, KELLY PA, Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine Reviews* 19:225–268, doi:10.1210/er.19.3.225. 1998.
- BRUCE RA. Exercise testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 132:742-55. 1963.
- CAPOZZI, A. et al. Hyperprolactinemia : pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological Endocrinology*, v. 00, n. 00, p. 1–5, 2015.
- COLAO A, DI SARNO A, LANDI ML, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2247-2252. 2000.
- CONNER, P.; FRIED, G. treatment alternatives Hyperprolactinemia ; etiology , diagnosis and treatment alternatives. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, v. 77, n. 4, p. 249-262, 1998.
- FELICIO, L. F.; BRIDGES, R. S. Domperidone induces a probenecid-sensitive rises in immunoreactive prolactin in cerebroventricular perfusates in female rats. *Brain Research*, v. 573, n. 1, p. 133-138, 1992.
- FREEMAN, m. e. et al. prolactin : structure , function , and regulation of secretion molecular biology. *physiological reviews*, v. 80, n. 4, p. 1523–1631, 2000
- SINGH, M.; JADHAV, H. R. Melatonin : functions and ligands. *Drug Discovery Today*, v. 00, n. 00, 2014.
- REPPERT, S et al. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: The Mel1b melatonin receptor. *Proceedings of the National Academy of Science*. v. 92, p.: 8734–8738,1995.
- STEFANEANU L, KOVAKS K, HORVATH E, et al. In situ hybridisation study of estrogen receptor messenger ribonucleic acid in human adenohypophysial cells and pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:83-88.

VILAR, L. ET AL. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. **Arch. Endocrinol. Metab**, v. 62, p. 236–263, 2018.

WALSH JP, PULLAN PT. Hyperprolactinemia in males: a heterogeneous disorder. *Aust N Z J Med*;27:385-390. 1997.

WILL PM, WALTER JD. Exercise testing: Improving performance with a ramped Bruce protocol. *Am Heart J*;138:1033-7. 1999.