

AÇÕES DA MELATONINA SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO NO TECIDO ADIPOSEO RETROPERITONEAL DE RATAS COM DEFICIÊNCIA ESTROGÊNICA

Luiz Felipe Carvalho Marinho (PIBIC/Fundação Araucária/UEM), Danielle Aparecida Munhos Hermoso, Juliana Morais Mewes, Eduardo Hideo Gilglioni, Karina Sayuri Utsunomiya, Mariana Amancio Daniel da Silva, Rodrigo Polimeni Constantin (Orientador), e-mail: rpconstantin@uem.br.
Universidade Estadual de Maringá/Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Área: Ciências Biológicas. Sub-área: Bioquímica, Metabolismo e Bioenergética.

Palavras-chave: Melatonina, tecido adiposo, estresse oxidativo.

Resumo: A melatonina é um hormônio sintetizado na glândula pineal, primariamente responsável por controlar o ciclo circadiano. Alguns estudos mostram que a melatonina atenua o estresse oxidativo sistêmico em processos patológicos como a obesidade. O objetivo deste trabalho foi avaliar se há efeito protetivo da melatonina sobre o tecido adiposo retroperitoneal contra o estresse oxidativo, em modelo de obesidade induzida por deficiência estrogênica através de ovariectomia. Observou-se que os níveis de lipoperóxidos foram reduzidos (-28,7%) em função do tratamento com a melatonina em ratas saudáveis, porém este efeito não foi detectado em ratas ovariectomizadas. Houve aumento na atividade das enzimas glutathione peroxidase (+36,4%) e glutathione reductase (+37%) em ratas ovariectomizadas tratadas com a melatonina. Em vista dos resultados obtidos, pode-se sugerir um efeito antioxidante brando da melatonina na condição de deficiência estrogênica.

Introdução

Em decorrência da obesidade, alterações metabólicas ocorrem em diferentes tipos celulares, especialmente em adipócitos (NAVARRO-ALCARÓN et al., 2014). À medida que as reservas de gordura visceral se expandem, os adipócitos aumentam a geração de espécies reativas de oxigênio, que estimulam a expressão e a secreção de citocinas inflamatórias (OTANI, 2011), o que poderia ser responsável pelo aumento do estresse oxidativo no tecido adiposo (principalmente o tecido adiposo visceral) e em outros órgãos. A melatonina (N-acetil-metoxitriptamina) é um hormônio sintetizado na glândula pineal, primariamente responsável por controlar o ciclo circadiano. Esse hormônio tem sido usado em diversos países como suplemento alimentar para tratar insônia. Porém, alguns estudos mostraram que a melatonina exerce outros efeitos benéficos, estimulando o sistema imune, combatendo o câncer, a hipertensão e o estresse oxidativo sistêmico em processos patológicos como a obesidade (HERMOSO et al., 2016). Considerando que a melatonina parece exercer importantes efeitos sistêmicos sobre distúrbios metabólicos, o presente estudo objetivou avaliar se há efeito protetivo da melatonina sobre o tecido adiposo retroperitoneal (visceral) contra o estresse oxidativo celular associado à obesidade devido à deficiência de estrogênio em ratas ovariectomizadas.

Materiais e métodos

Foram utilizadas ratas fêmeas da linhagem Wistar de 45 dias de idade, divididas em 4 grupos experimentais: ratas controle com operação simulada tratadas com solução salina (CON); ratas controles com operação simulada tratadas com melatonina (CON+MEL), ratas ovariectomizadas tratadas com salina (OVX) e ratas ovariectomizadas tratadas com doses diárias de melatonina (OVX+MEL). Foi administrado melatonina (10 mg/Kg) para os grupos OVX+MEL e CON+MEL, e salina para os grupos CON e OVX, diariamente entre 08h:00min e 09h:00min da manhã, durante 16 semanas. Após conclusão do tratamento, os animais foram submetidos à eutanásia por métodos aprovados pelo CONCEA, e o tecido adiposo retroperitoneal foi utilizado para: a) determinação dos níveis de peroxidação lipídica através da detecção de TBARS; b) determinação dos níveis de tióis proteicos utilizando o 5,5'-Ditiobis(2-Ácido Nitrobenzóico); c) determinação da atividade das enzimas glutatona peroxidase (GSH-Px) e glutatona redutase (GSSG-red) utilizando NADPH (HERMOSO et al., 2016). Estatisticamente, os resultados foram analisados através de análise de variância *One-way* ANOVA e pós-teste de *Newman-Keuls* ($p < 0,05$).

Resultados e Discussão

De acordo com a Figura 1, a deficiência estrogênica não provocou alteração nos níveis de peroxidação lipídica no tecido adiposo retroperitoneal, observando-se apenas uma tendência de diminuição (CON vs. OVX). O tratamento do grupo OVX com a melatonina reduziu os níveis de lipoperóxidos (OVX vs. OVX + MEL), porém sem significância estatística. Por outro lado, os níveis de lipoperóxidos foram 28,7% menores no grupo CON + MEL quando comparados ao grupo CON.

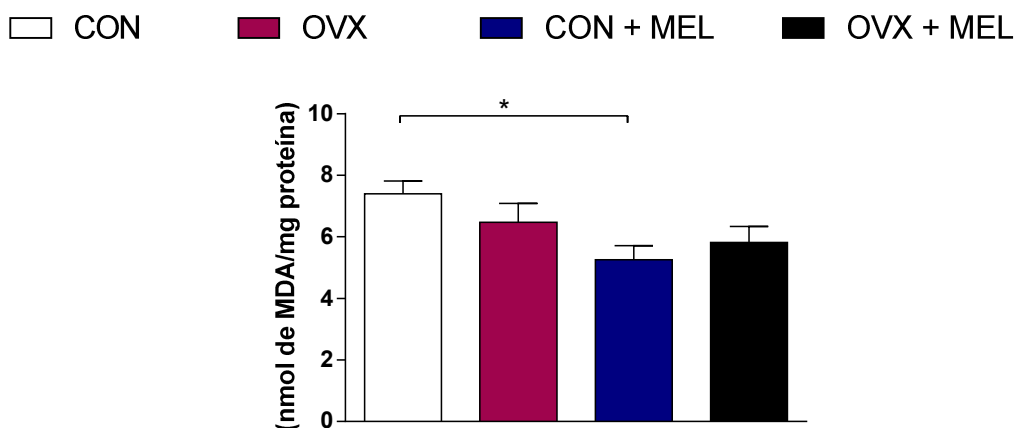


Figura 1. Níveis de peroxidação lipídica no tecido adiposo retroperitoneal. Para este experimento, foi utilizado o teste de análise de variância (ANOVA – pós-teste de Newman-Keuls), $p < 0,05$.

Pela análise dos níveis de tióis proteicos (Figura 2) não foram observadas diferenças significativas entre os quatro grupos experimentais. Embora o conteúdo de tióis no tecido adiposo retroperitoneal não tenha se mostrado diferente, a melatonina

apresentou aparente potencial antioxidante. Isso pode ser sugerido pela redução nos níveis de lipoperóxidos observada no grupo controle tratado com melatonina (CON + MEL) quando comparado ao seu respectivo controle (CON). Considerando estes resultados, a melatonina não exerceu os mesmos efeitos em ratas ovariectomizadas. Determinou-se também a atividade de enzimas do sistema antioxidante para avaliar o efeito da melatonina sobre o controle do estresse oxidativo no tecido adiposo retroperitoneal (Figura 3). Observou-se que a atividade da glutatona peroxidase (GSH-Px) e da glutatona redutase (GSSG-red) não sofreram alterações em decorrência da ovariectomia (CON vs. OVX). Por outro lado, as ratas ovariectomizadas tratadas com a melatonina exibiram aumento na atividade destas enzimas, sendo 36,4% de aumento na atividade da GSH-Px e 37% de aumento na atividade da GSSG-red (OVX vs. OVX + MEL).

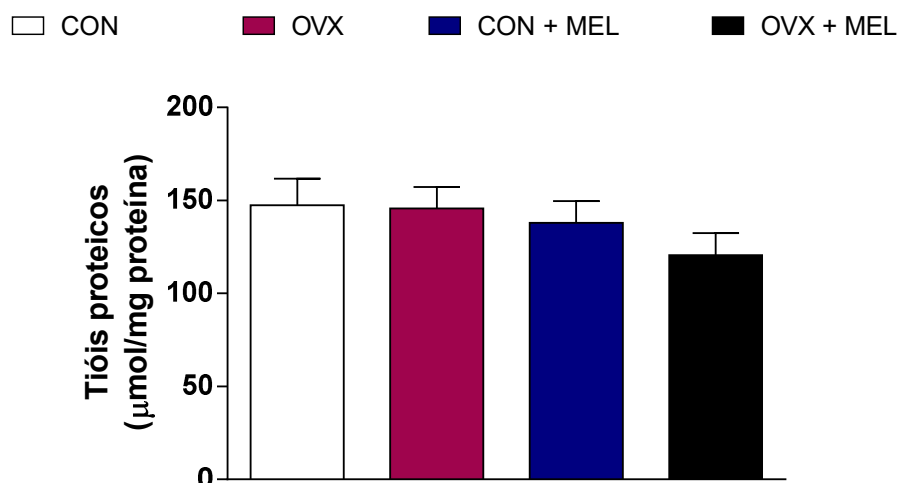


Figura 2. Conteúdo de grupamentos tióis em proteínas do tecido adiposo retroperitoneal. Para este experimento, foi utilizado o teste de análise de variância (ANOVA – pós-teste de Newman-Keuls), $p < 0,05$.

Assim, é possível inferir que, na situação de deficiência estrogênica por meio da ovariectomia, a melatonina é capaz de exercer efeito antioxidante, aumentando a atividade de enzimas que estão envolvidas na varredura de espécies reativas de oxigênio.

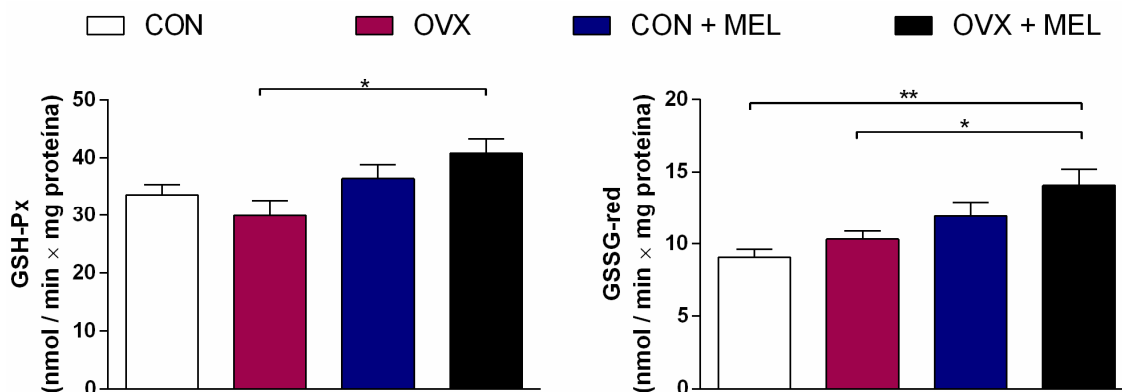


Figura 3. Atividades da glutathiona peroxidase (GSH-Px) e glutathiona redutase (GSSG-red) do tecido adiposo retroperitoneal. Para este experimento, foi utilizado o teste de análise de variância (ANOVA – pós-teste de Newman-Keuls), $p < 0,05$.

Conclusões

A obesidade decorrente de deficiência estrogênica não provocou alterações extensas no tecido adiposo retroperitoneal em relação aos parâmetros enzimáticos e não enzimáticos avaliados neste estudo. A ovariectomia não gerou aumento na lipoperoxidação, não alterou os níveis de tióis proteicos bem como não comprometeu a atividade de enzimas envolvidas na neutralização de espécies reativas de oxigênio. Por outro lado, o tratamento com a melatonina induziu um aumento na atividade da GSH-Px e GSSG-red nas ratas ovariectomizadas, além de reduzir a lipoperoxidação em ratas controle. Estas mudanças sugerem que a melatonina é capaz de exercer efeito antioxidante no tecido adiposo retroperitoneal em situações específicas. Experimentos adicionais serão necessários para esclarecer os mecanismos de ação envolvidos nos efeitos biológicos protetores desempenhados pela melatonina.

Agradecimentos

CNPq, Capes e Fundação Araucária pelo suporte financeiro.

Referências

HERMOSO, D. A. M.; SHIMADA, L. B. C.; GILGLIONI, E. H.; CONSTANTIN, J.; MITO, M. S.; HERMOSO, A. P. M.; SALGUEIRO-PAGADIGORRIA, C. L.; IWAMOTO, E. L. I. Melatonin protects female rats against steatosis and liver oxidative stress induced by oestrogen deficiency. **Life Sciences**, v. 157, p. 178-186, 2016.

NAVARRO-ALARCÓN, M.; RUIZ-OJEDA, F. J.; BLANCA-HERRERA, R. M.; A-SERRANO, M. M.; ACUÑA-CASTROVIEJO, D.; FERNÁNDEZ-VÁZQUEZ, G.; AGIL, A. Melatonin and metabolic regulation: a review. **Food and Function**, v. 5, n. 11, p. 2806-2832, 2014.

OTANI, H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 15, n. 7, p. 1911-1926, 2011.