

## **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**

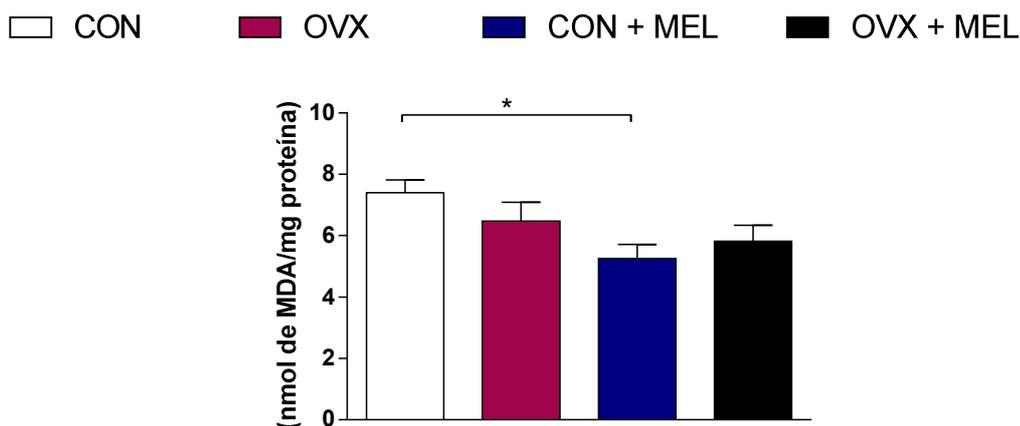
Em decorrência da obesidade, alterações metabólicas ocorrem em diferentes tipos celulares, especialmente em adipócitos (NAVARRO-ALCARÓN et al., 2014). À medida que as reservas de gordura visceral se expandem, os adipócitos aumentam a geração de espécies reativas de oxigênio, que estimulam a expressão 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

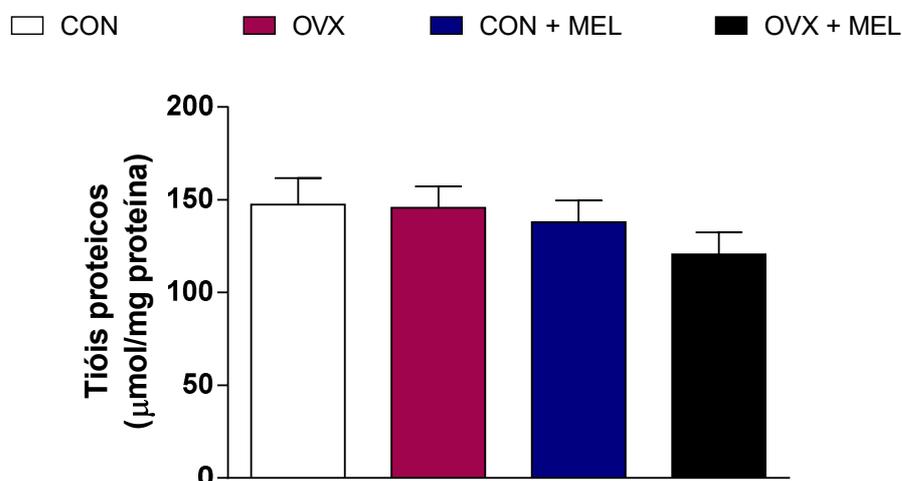
De acordo com a Figura 1, a deficiência estrogênica não provocou alteração nos níveis de peroxidação lipídica no tecido adiposo retroperitoneal, observando-se apenas uma tendência de diminuição (CON vs. OVX). O tratamento do grupo OVX com a melatonina reduziu os níveis de lipoperóxidos (OVX vs. OVX + 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),  $p < 0,05$ .

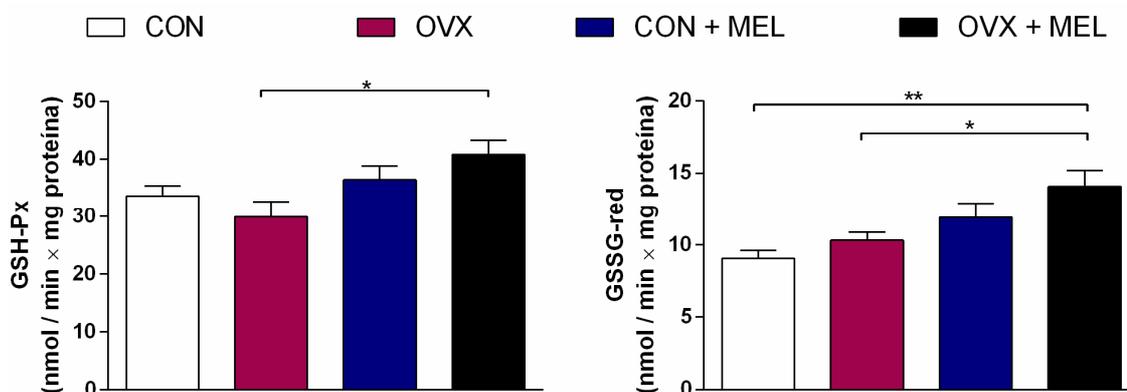
Pela análise dos níveis de tióis proteicos (Figura 2) não foram observadas diferenças significativas entre os quatro grupos experimentais. Embora o conteúdo de tióis no tecido adiposo retroperitoneal não tenha se mostrado diferente, a melatonina

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.