

## Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 10 (4)

August 2017

Article link

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=319&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



## Influência da fase do ciclo estral sobre a secreção de prolactina induzida por estresse agudo em ratas nulíparas e primíparas

### Influence of the estrous cycle on prolactin secretion induced by acute stress in nulliparous and primiparous rats

F. M. Silva<sup>1</sup>, T. V. Souza<sup>2</sup>, R. C. A. Berber<sup>2</sup>, E. E. T. Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UNIFEOB - Centro Universitário Octávio Bastos

<sup>2</sup>Universidade Federal de Mato Grosso - Campus Sinop

Author for correspondence: [erica.hucke@ivptec.com](mailto:erica.hucke@ivptec.com)

**Resumo.** A prolactina é o hormônio classicamente relacionado ao desenvolvimento das glândulas mamárias durante a gestação e pela produção de leite no pós-parto. A liberação desse hormônio adenohipofisário pode sofrer interferência do estresse, resultando assim no aumento de sua produção. Fatores fisiológicos como a experiência reprodutiva, soma de gestação, parto e lactação, e a fase do ciclo estral também tem ação sobre a secreção de prolactina, reduzindo sua concentração sérica. Em estudos anteriores, observamos que a experiência reprodutiva é capaz de modular a liberação de prolactina em resposta ao estresse agudo e que esse fato está relacionado ao tipo de estresse aplicado em ratas. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi estudar a influência do ciclo estral sobre as concentrações de prolactina séricas durante a primeira hora de indução do estresse agudo em ratas primíparas e nulíparas. Concluiu-se que a experiência reprodutiva modula a secreção de prolactina liberada em resposta ao estresse agudo e que esse fato é dependente da fase do ciclo estral.

**Palavras chaves:** Ciclo Estral. Estresse Agudo. Prolactina. .

**Abstract.** Prolactin is classically considered a hormone related to the development of the mammary glands during pregnancy and the production of milk in the postpartum. The release of this pituitary hormone can be interfered by stress, resulting in increased production. Physiological factors such as reproductive experience, sum of pregnancy, childbirth and lactation, and the phase of the estrous cycle has also an action on the secretion of prolactin, reducing their serum concentration. In previous studies, we observed that reproductive experience is able to modulate the release of prolactin in response to acute stress and that this is related to the type of stress applied in rats. In this context, the aim of this work was to study the influence of the estrous cycle on prolactin serum concentrations during the first hour of induction of acute stress in nulliparous and primiparous rats. The results indicated that reproductive experience modulates the secretion of prolactin released in response to acute stress and that this is dependent on the stage of the estrous cycle.

**Keywords:** Acute Stress. Estrous cycle. Prolactin.

### Introdução

A prolactina é um hormônio adenohipofisário de importância no processo reprodutivo além de outras funções neuroendócrinas tanto no macho quanto na fêmea (BRIDGES, 1985; HUCKE et al.

1998; CRUZ-CASALLAS et al., 1999; HUCKE et al. 2001; SIDER et al., 2003; HUCKE e FELICIO, 2008; SIDER et al., 2010). Nesse sentido, esse hormônio responde a estímulos estressores (YOKOYAMA et al.,

2008; SZAWKA et al., 2007a, b; ANSELMO-FRANCI e SZAWKA, 2005).

A secreção da prolactina é controlada tonicamente pela dopamina secretada pelos neurônios do trato dopaminérgico túbero-infundibular (BEN-JONATHAN, 1996). Para que ocorra uma resposta adequada dos lactotófos a ação inibitória da dopamina, é necessária a presença de glicocorticóides do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sendo que essa ação modulatória não depende de neurotransmissão dopaminérgica, já que os lactotófos possuem receptores para glicocorticóides (SMITH e GALA, 1977; HORVÁTH et al., 2001; YOKOYAMA et al., 2008). Nesse sentido, a redução da atividade ovariana resulta de uma interação complexa entre glicocorticóides, prolactina e progesterona, o que pode ser uma vantagem metabólica que leva a conservação e a manutenção do cuidado materno garantindo o sucesso reprodutivo (PARKER e DOUGLAS, 2010). A secreção de prolactina sofre alteração durante as fases do ciclo estral, sendo regulada por mecanismos diferentes durante o proestro e o estro, o que pode ser relacionado a alterações na secreção de esteróides.

Na tarde do proestro, observa-se um aumento na secreção de prolactina (GALA e HAISENLEDER, 1986; SMITH e GALA, 1977; STERN e VOOGT, 1974). Esse pico já foi descrito há algum tempo (ANSELMO-FRANCI e SZAWKA, 2005), sendo que mais recentemente descreveu-se um pico secundário que ocorre no início do estro (ANSELMO-FRANCI e SZAWKA, 2005; SZAWKA et al., 2007a,b). Na manhã do proestro, os níveis de estradiol se elevam e mantêm-se altos até a tarde do proestro, antecedendo os picos de progesterona, LH, FSH e prolactina (UZUELLI, 2006; ANSELMO-FRANCI e SZAWKA, 2005).

A experiência reprodutiva, por sua vez, soma os períodos de gestação, parto e lactação, alterando as concentrações de prolactina circulante (KINSLEY e BRIDGES, 1988), de forma a observar-se uma redução dos níveis circulantes basais da mesma como já descrito na mulher (MUSEY et al., 1987 a, b) e em ratas (BRIDGES, 1985; KINSLEY e BRIDGES, 1988; MANN e BRIDGES, 1992; BRIDGES et al., 1993). Estudos anteriores em nosso laboratório revelaram que as fêmeas primíparas não são tão sensíveis aos níveis de glicocorticóides circulante quando comparada as nulíparas, o que pode ser um sugestivo que essas fêmeas possuem uma menor sensibilidade ao estresse, sendo possivelmente mais resistentes aos efeitos adversos causados pelo ele (BOCHINI, 2004) e, conseqüentemente, menos “ansiosas” (BYRNES e BRIDGES, 2006 a, b; LEITE et al., 2007).

Nesse sentido, observamos recentemente que a secreção de prolactina em resposta ao estresse está aumentada em fêmeas experientes e que esse

fato é dependente do tipo de estresse aplicado. Ainda, como descrito anteriormente, a secreção de prolactina pode ser modulada pela fase do ciclo estral (GALA e HAISENLEDER, 1986; SMITH e GALA, 1977; STERN e VOOGT, 1974; ANSELMO-FRANCI e SZAWKA, 2005; SZAWKA et al., 2007a, b). Sendo assim, o presente estudo tem o objetivo de dar continuidade a estudos anteriores relacionando a secreção de prolactina após a indução de estresse em ratas em função da fase do ciclo estral.

Este trabalho tem como objetivou estudar a secreção e concentrações de prolactina durante a primeira hora após a indução do estresse agudo, comparando ratas primíparas e nulíparas no metaestro.

## Métodos

Foram utilizadas ratas da linhagem Wistar obtidas no biotério do Curso de Medicina Veterinária da UNIFEOB. Tais animais foram alojados em biotério de temperatura controlada (20 a 23°C) por meio de aparelhos de ar condicionado, com ciclos de luz de 12 horas de claro/escuro, com luz ligada às 6:00 h. Água e comida *ad libitum*.

No experimento foram utilizadas ratas nulíparas e primíparas da mesma idade, obtidas a partir de um grupo inicial de animais, que foi dividido em dois, sendo um deles acasalado, passando por uma experiência reprodutiva (gestação, parto, lactação, desmame) e finalmente um período de descanso de 15 dias antes do início do procedimento experimental. O outro grupo (nulíparas) permaneceu aguardando todo este período de preparação das primíparas.

Todos os procedimentos experimentais observaram as normas relativas ao uso de animais de experimentação da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária da UNIFEOB.

As fêmeas nulíparas e primíparas foram submetidas a 2 tipos de estresse de acordo com o delineamento experimental. O primeiro tipo de estresse foi realizado por meio de uma injeção subcutânea de formalina diluída a 4% (0,2 ml formalina 4%/100 g peso, s.c.). No segundo tipo de estresse, o animal foi contido colocando-o dentro de um tubo de PVC de 6,5 cm de diâmetro e 13 cm de comprimento de maneira que o animal fique imóvel, sendo suas extremidades fechadas e com orifícios para permitir a respiração dos animais. Amostras de sangue foram colhidas durante o período de 1 hora após o início da sessão de estresse.

Os animais foram sedados com uma associação anestésica preparada em água destilada com acepromazina (1mg/ml), xilazina (5 mg/ml) e quetamina (25mg/ml); comprovado o grau adequado da anestesia pelo pinçamento da cauda, foi realizada a tricotomia da região cervical, dorsal e ventral do animal. A cirurgia iniciará com uma única incisão de

cerca de 1 cm na região cervical ventral, os tecidos superficiais foram divulsionados, tornando possível a visualização e acesso à veia jugular externa direita. Foi realizada a punção venosa para introdução de uma cânula de polietileno, que foi então fixada à musculatura com o auxílio de fio de algodão, sendo a cânula exteriorizada na região dorsal do pescoço com o auxílio de um trocáter utilizando-se o espaço subcutâneo (THRIVIKRAMAN et al., 2002). Logo após a cirurgia, os animais foram mantidos em gaiolas individuais durante 4 dias. No quinto dia, os animais foram submetidos ao procedimento experimental de acordo com o descrito a seguir.

O sangue da jugular foi colhido após a cirurgia de canulação, sendo centrifugado (CIEN TEC CT- 5000R) sob refrigeração (3 a 4°C, 914 a 1112 g/min) para obtenção do soro, o qual foi armazenado em tubos *ependorf* (duas alíquotas de 1,5 ml) a (-20°C) até as dosagens hormonais. Todas as colheitas de sangue foram realizadas entre 9:00 e 12:00 horas.

O padrão, hormônio para iodação e o anti-soro que foram utilizados no radioimunoensaio da prolactina foram fornecidos pelo *National Institute of Arthritis, Diabets and Digestive Diseases & Kidney* (NIADDK) através da *National Pituitary Agency* (Baltimore, Maryland, USA). A preparação da prolactina de referência foi a NIADDK-r-PRL-RP-3 (5µg/ml). Os ensaios de todas as amostras, em duplicata, foram realizados no Laboratório de Dosagens do Departamento de Fisiologia de Medicina da USP, campus de Ribeirão Preto, ao final dos procedimentos experimentais. O coeficiente de variação intraensaio e interensaio foram de 2,5 e 9,5%, respectivamente, enquanto que a sensibilidade foi de 0,82 ng/tubo.

A determinação do ciclo estral foi realizada com o objetivo de padronizar a fase do ciclo estral durante os procedimentos experimentais. O diagnóstico da fase do ciclo estral foi realizado por observações microscópicas diárias do lavado vaginal. Este foi realizado sempre no mesmo horário, pois o ciclo estral sofre influência de picos hormonais e dos ritmos circadianos, responsáveis pelas diferenças histológicas entre as fases e que ocorrem em intervalos regulares de tempo.

Foi utilizado 20µl de solução salina (NaCl 0,9%), aplicada com auxílio de pipeta na vulva das fêmeas previamente contidas. O líquido aplicado e aspirado logo em seguida foi colocado sobre uma lâmina para ser avaliado sob microscópio óptico. Foram identificadas as células típicas de cada fase do ciclo estral: no proestro, observando-se uma grande quantidade de células epiteliais nucleadas globosas, leucócitos e células queratinizadas; no estro, grande quantidade de células de descamação queratinizadas

anucleadas; no metaestro, uma grande quantidade de leucócitos.

Após a obtenção de fêmeas nulíparas (n= 10) e primíparas (n= 10), estes 2 grupos experimentais foram submetidos à cirurgia para implantação das cânulas jugulares como descrito anteriormente. Após um período de recuperação pós-cirúrgica de 2 dias foi realizado o acompanhamento do ciclo estral diariamente até que seja observado a fase do metaestro. Nesse dia, foram colhidas amostras de sangue (400 µl) inicialmente em intervalos de 5 min, durante os primeiros 15 min, e posteriormente após 30 e 60 min após a injeção única de solução de formalina (0,2 ml formalina 4%/100 g peso, s.c.) entre 10:00 e 12:00 h da manhã (Figura 1). Foi colhida também uma amostra basal 10 min antes do início da aplicação do estresse. As amostras assim colhidas foram centrifugadas e congeladas para posterior quantificação da prolactina sérica. Foi registrada a fase do ciclo estral. Experimento 2: Influência da experiência reprodutiva sobre a secreção de prolactina durante a aplicação do estresse por contenção no metaestro

Após o período de recuperação pós-cirúrgico (2 dias), as fêmeas nulíparas (n= 10) e primíparas (n= 10), foram submetidas ao estresse por contenção durante 1 hora, entre 10:00 e 12:00 h da manhã, após a avaliação da fase do ciclo estral, como descrito anteriormente. No dia do metaestro foram colhidas 5 amostras de sangue da jugular (400 µl) como descrito no experimento 1 (Figura 1). Foi colhida também uma amostra basal 10 min antes do início da aplicação do estresse. As amostras também foram centrifugadas e congeladas para posterior quantificação da prolactina sérica.

#### *Análise estatística*

As médias da concentração sérica de prolactina das amostras seriadas dos grupos de nulíparas e primíparas, obtidas nos experimentos 1 e 2 foram comparados utilizando-se uma ANOVA de Medidas Repetidas (*SAS Statistical Analysis System*) para observar-se possíveis modificações da resposta da prolactina induzida pelo estresse em função da experiência reprodutiva.

#### **Resultados e discussão**

Os resultados obtidos não revelou diferenças entre os grupos estudados durante o metaestro (ANOVA de Medidas Repetidas). As Tabelas 1, 2, 3 e 4 apresentam os valores obtidos na quantificação de prolactina sérica por radioimunoensaio em fêmeas nulíparas e primíparas durante o metaestro. Os valores não apresentados nas referidas tabelas relacionam-se a amostras não obtidas ou descartadas por estarem fora da faixa normal de quantificação (acima de 2 desvios padrões em relação à média calculada).

**Tabela 1.** Valores obtidos na quantificação da prolactina sérica (ng/ml) por radioimunoensaio de amostras de soro de ratas primíparas durante o estresse por contenção. Apresentam-se as médias e os respectivos desvios padrões.

AMOSTRAS (CONCENTRAÇÃO DE PRL ng/ml / TEMPO EM MINUTOS)									
ANIMAL	[-10]	[0]	[1]	[2]	[5]	[10]	[15]	[30]	[60]
32	8,43	3,80	5,09	45,14	21,20	30,98	11,27	4,43	0,55
33	1,15	1,63	0,86	34,20	26,77	24,90	43,00	22,99	*
34	1,21	0,83	1,21	2,46	1,47	1,07	1,20	1,19	0,91
35	3,13	3,68	1,31	4,13	11,24	24,48	34,03	*	*
36	20,35	4,13	5,13	38,82	112,48	59,33	70,09	14,39	3,34
37	7,06	4,50	11,34	26,25	80,32	15,77	*	*	*
38	16,59	44,60	*	78,70	103,25	132,69	35,63	17,85	3,94
39	1,43	1,10	2,28	0,97	0,95	1,46	0,77	0,94	0,97
Média	7,42	8,03	3,89	28,83	44,71	36,33	28,00	10,30	1,94
DP	7,41	14,84	3,74	26,65	46,40	43,09	25,27	9,38	1,57

\*Amostras não obtidas ou descartadas.

**Tabela 2.** Valores obtidos na quantificação da prolactina sérica (ng/ml) por radioimunoensaio de amostras de soro de ratas primíparas durante o estresse por formalina. Apresentam-se as médias e os respectivos desvios padrões.

AMOSTRAS (CONCENTRAÇÃO DE PRL ng/ml / TEMPO EM MINUTOS)									
	[-10]	[0]	[1]	[2]	[5]	[10]	[15]	[30]	[60]
6	4,79	1,36	2,24	1,55	1,58	2,31	2,34	2,00	0,49
7	8,56	4,13	6,33	18,39	11,59	15,76	15,46	18,89	4,30
14	9,27	14,14	12,38	52,58	*	*	*	*	5,86
15	1,00	2,12	6,30	9,05	5,08	5,35	2,18	2,28	1,39
26	3,67	2,64	1,67	2,52	*	*	30,85	*	*
27	*	*	*	*	*	*	*	*	*
28	5,78	5,94	19,17	31,20	*	30,11	51,79	5,00	1,21
30	0,66	0,82	0,76	1,10	1,12	13,12	15,86	*	*
31	56,15	5,30	4,15	7,31	102,73	45,95	21,88	20,62	3,*90
Média	11,24	4,56	6,62	15,46	24,42	18,77	20,05	9,76	2,86
DP	18,41	4,28	6,27	18,16	43,97	16,49	17,32	9,22	2,13

\*Amostras não obtidas ou descartadas.

Em nossos experimentos anteriores, utilizamos o mesmo desenho experimental, alterando-se apenas a fase do ciclo estral. Observou-se uma diferença significativa relacionada à experiência reprodutiva quando o estresse foi aplicado por contenção durante o proestro, revelando que para o grupo primíparas ocorre um pico mais intenso de liberação de prolactina cerca de dez minutos após o início da sessão de estresse quando comparado com grupo nulíparas. A Figura 2 apresenta os resultados obtidos anteriormente em nosso laboratório nas fases de proestro e estro para comparação com os resultados agora apresentados durante o metaestro. Não encontramos diferenças entre os grupos de fêmeas primíparas em relação às nulíparas no metaestro, diferentemente do que foi observado anteriormente durante a fase de proestro quando

então encontramos diferenças em função da experiência reprodutiva, bem como em relação ao tipo de estresse empregado (ALVISI et al., 2010).

Nesse sentido, foi observado anteriormente que o estresse provocado pela injeção de formalina no proestro não teve efeito sobre a secreção de prolactina no período de uma hora após sua aplicação, tanto em nulíparas quanto em primíparas (ALVISI et al., 2010). No entanto, o estresse por contenção provoca um pico que se inicia aos dez minutos após o início da sessão de estresse. Esse pico é mais intenso no grupo das primíparas, estando de acordo com observações anteriores (WARTELLA et al., 2003; BYRNES e BRIDGES, 2006; BOCHINI, 2004) fato que é sugestivo de que fêmeas experientes ou primíparas são menos sensíveis ao estresse (BRIDGES et al., 1993; LEITE, 2007).

**Tabela 3.** Valores obtidos na quantificação da prolactina sérica (ng/ml) por radioimunoensaio de amostras de soro de ratas nulíparas durante o estresse por contenção. Apresentam-se as médias e os respectivos desvios padrões.

AMOSTRAS (CONCENTRAÇÃO DE PRL ng/ml / TEMPO EM MINUTOS)									
	[-10]	[0]	[1]	[2]	[5]	[10]	[15]	[30]	[60]
13	4,56	7,61	9,46	27,33	62,24	139,42	215,56	*	*
16	2,65	3,53	8,04	13,71	33,58	25,04	6,38	1,91	7,89
17	8,70	18,41	47,78	70,89	118,12	101,72	26,68	8,83	3,15
18	2,36	2,54	15,55	24,20	99,87	*	*	38,39	1,78
19	1,34	11,14	3,52	41,40	60,51	26,98	22,30	34,67	4,80
20	1,31	1,59	3,28	5,40	6,82	2,79	1,69	5,06	0,99
21	15,23	3,28	37,94	59,86	106,35	64,28	101,83	141,65	*
22	2,35	22,32	17,58	31,57	99,08	53,75	47,68	17,51	2,14
23	4,48	28,66	38,00	49,02	63,22	*	*	*	14,46
24	4,42	9,03	12,76	10,71	12,73	13,87	17,23	11,61	5,26
Média	4,74	10,81	19,39	33,41	66,25	53,48	54,92	32,45	5,06
DP	4,28	9,34	15,98	21,67	39,48	47,02	72,24	46,08	4,41

\*Amostras não obtidas ou descartadas.

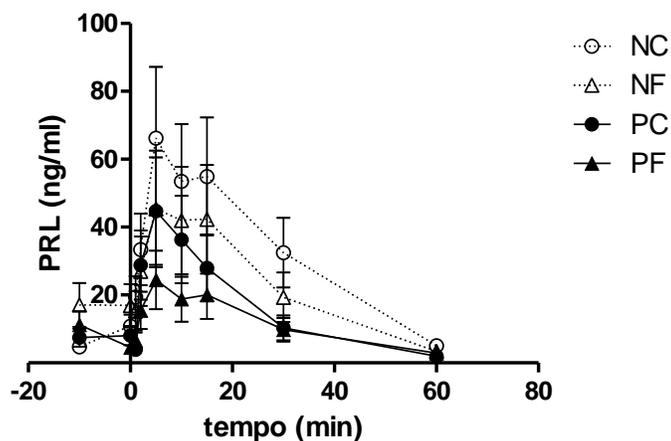
**Tabela 4.** Valores obtidos na quantificação da prolactina sérica (ng/ml) por radioimunoensaio de amostras de soro de ratas nulíparas durante o estresse por formalina. Apresentam-se as médias e os respectivos desvios padrões.

AMOSTRAS (CONCENTRAÇÃO DE PRL ng/ml / TEMPO EM MINUTOS)									
	[-10]	[0]	[1]	[2]	[5]	[10]	[15]	[30]	[60]
1	9,89	9,54	4,77	20,24	23,26	33,88	61,22	4,64	1,10
2	1,49	0,92	1,25	0,45	0,70	1,20	1,65	0,67	1,50
3	88,80	47,20	38,41	43,91	66,23	67,18	64,71	23,86	4,26
4	1,27	6,26	11,87	60,95	109,19	83,53	108,65	83,78	11,66
5	1,06	0,59	0,52	0,64	1,12	0,78	1,33	1,32	0,85
8	11,40	51,55	49,33	51,60	71,90	65,25	39,70	17,25	*
9	*	*	*	*	*	*	*	*	*
10	*	*	*	*	*	*	*	*	*
11	*	*	*	*	*	*	*	*	*
12	5,48	1,80	1,36	11,17	*	*	19,07	3,55	0,97
Média	17,06	16,84	15,36	26,99	45,40	41,97	42,33	19,29	3,39
DP	31,92	22,49	20,10	24,97	43,94	35,58	39,03	29,76	4,25

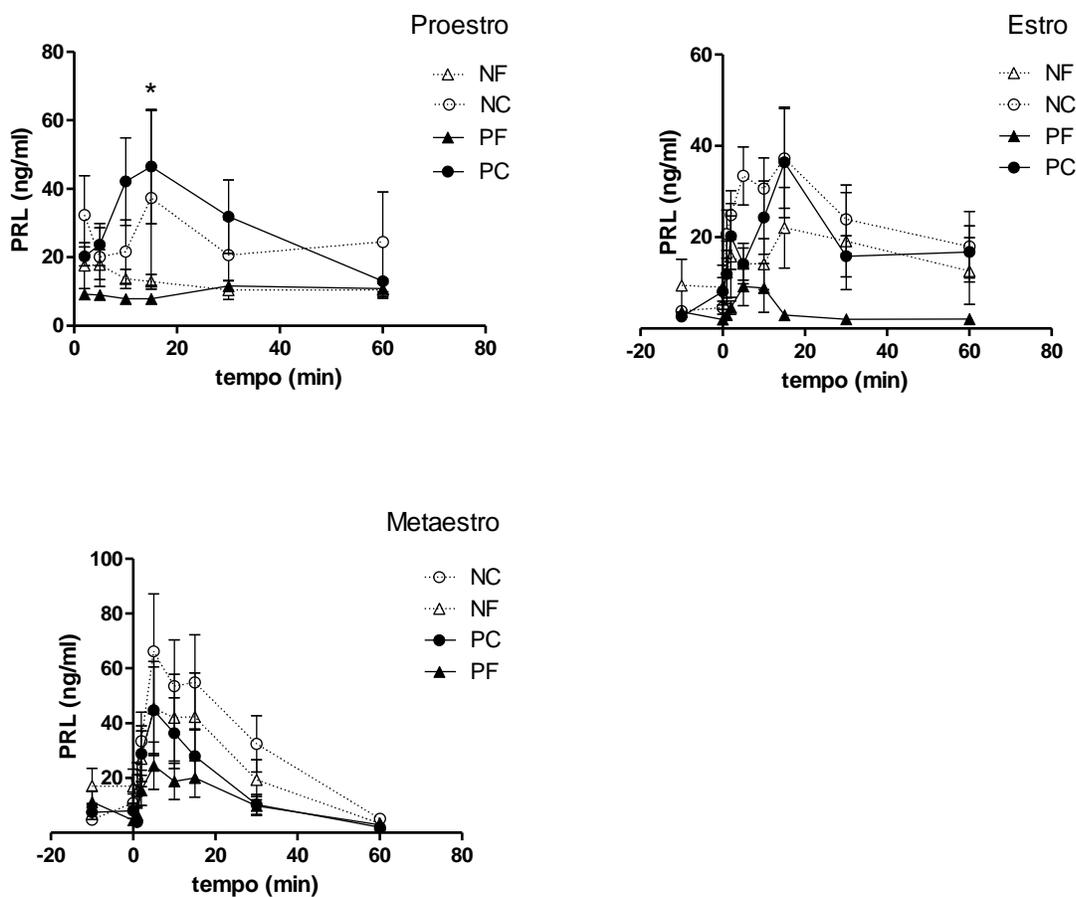
\*Amostras não obtidas ou descartadas.

A prolactina por sua vez tem efeito ansiolítico conhecido, especialmente durante a lactação. Em fêmeas não lactantes, esse efeito também já foi observado (BRIDGES et al., 1985; BRIDGES et al., 1993). O estresse provoca a liberação de aminas, como a noradrenalina e histamina, que atuam sobre as células dos lactotrofos nos receptores  $\alpha_2$  e  $H_2$ , respectivamente, de forma a aumentarem a secreção

de prolactina (SILVA e CASTRO, 2005). Esse mecanismo pode estar envolvido com a elevação dos níveis circulantes de prolactina com maior intensidade em primíparas durante o estresse por contenção, e maior efeito ansiolítico nesse grupo e, conseqüentemente, maior tolerância ao estresse em primíparas.



**Figura 1-** Concentração de prolactina sérica (ng/ml) medida em fêmeas nulíparas e primíparas durante a sessão de estresse por contenção (NC e PC) ou após a injeção de formalina (NF e PF) no metaestro. Médias  $\pm$  SEM.



**Figura 2.** Concentração de prolactina sérica (ng/ml) medida em fêmeas nulíparas e primíparas durante a sessão de estresse por contenção (NC e PC) ou após a injeção de formalina (NF e PF) no proestro, estro e metaestro. Médias  $\pm$  SEM. \*indica diferença significativa para  $p < 0,001$ .

Assim também, o aumento da prolactina plasmática induz a um aumento na atividade dos neurônios do sistema tuberoinfundibular (TIDA), resultando em inibição da liberação de dopamina (SILVA e CASTRO, 2005) controlando assim a secreção da mesma durante o estresse. Em primíparas, níveis basais diminuídos de prolactina sérica (MUSEY, 1987 a, b) seriam decorrentes de um aumento do tônus dopaminérgico dos neurônios TIDA conseqüente a experiência reprodutiva e assim seria possível sugerir não ocorreria inibição da síntese de prolactina nos lactotrofos, mas talvez apenas sua liberação, sendo o estímulo do estresse capaz de promover a liberação de uma quantidade maior quando comparada a fêmeas nulíparas. Além disso, os lactotrofos são células sofrem influências de vários outros hormônios ou interagir com outras células adenohiposárias incluindo a ocitocina, que teria efeito estimulatório sobre a secreção de prolactina pelos lactotrofos no proestro.

Ainda, os neurônios TIDA sofrem influência da fase do ciclo estral, o que pode estar relacionado com as diferenças encontradas na resposta neuroendócrina ao estresse (LIU e ARBOGAST, 2010).

Os esteróides ovarianos por sua vez modulam a liberação da prolactina induzida pelo estresse, de forma que durante o estro os picos de liberação de prolactina pós-stress são menos intensos, assim como a regulação da secreção de prolactina em função da fase do ciclo estral é bem conhecida. Esse mesmo efeito foi observado em nosso experimento, ou seja, a redução da resposta neuroendócrina de secreção de prolactina no estro em comparação ao proestro. No entanto, não se encontrou o possível efeito da experiência reprodutiva nesse cenário com mais um fator que modularia a secreção de prolactina provocada pelo estresse induzido no estro, como observado anteriormente em nosso laboratório durante o proestro, sugerindo assim que o ciclo estral modula tais diferenças.

### Considerações Finais

Conclui-se que a experiência reprodutiva pode modular a secreção de prolactina durante o estresse induzido, mas esse efeito é dependente da fase do ciclo estral.

### Referências

ANSELMO-FRANCI, J. A.; SZAWKA, R. E. Controle Neuroendócrino da Reprodução Feminina. In: Neuroendocrinologia básica e aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 318-340, 2005.

BEN-JONATHAN, N. Editorial: dopamine and prolactin – an imperfect duo in circadian rhythmicity. *Endocrinology*, n. 137, p. 3619-3620, 1996.

BOCHINI, J. C.; Efeito da adrenalectomia sobre a secreção de prolactina em ratas nulíparas e primíparas. *Laboratório de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina Veterinária, UNIFEOB, SP. Fapesp Proc.* 03/01887-7, 2004.

BRIDGES, R. S.; DIBIASE, R.; LOUNDES, D. D.; DOHERTY, P. Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. *Science*, n. 227, p. 782-784, 1985.

BRIDGES, R. S.; FELICIO, L. F.; PELLERIN, L. J.; STUER, A. M.; MANN, P. E. Prior parity reduces post-coital diurnal and nocturnal prolactin surges in rats. *Life Science*, n. 53, p. 439-445, 1993.

BYRNES, E. M.; BRIDGES, R. S. Reproductive experience alters anxiety-like behavior in the female rat. *Hormones and Behavior*, v. 50, p. 70-76, 2006a.

BYRNES, E. M.; BRIDGES, R. S. Reproductive experience reduces the sedative, but not anxiolytic effects of diazepam. *Psychoneuroendocrinology*, v. 31, p. 988-996, 2006b.

CRUZ-CASALLAS, P.E.; NASELLO, A.G.; HUCKE, E.E.T.S.; FELICIO, L.F. Dual modulation of male sexual behavior in rats by central prolactin: relationship with in vivo striatal dopaminergic and serotonergic activity. *Psychoneuroendocrinology*, v.24, p.681 - 693, 1999.

GALA, R.R.; HAISENLEDER, D.J. Restraint stress decreases afternoon plasma prolactin levels in female rats. Influences of neural antagonists and agonists on restraint-induced changes in plasma prolactin and corticosterone. *Neuroendocrinology*, n. 43, p. 115-123, 1986.

HORVÁTH, K. M.; BÁNKY, Z.; TÓTH, B. T.; HALÁSZ, B.; NAGY, G. M. Effect of adrenalectomy and dexamethasone treatment on prolactin secretion of lactating rats. *Brain Research Bulletin*, v.56, n. 6, p. 589-592, 2001.

HUCKE, E.E.T.S.; CRUZ-CASALLAS, P. E.; FLORIO, J. C.; FELICIO, L.F. Reproductive Experience reduces striatal dopaminergic responses in freely moving female rats. *Neuroreport*, v.9, p.3589 - 3593, 1998.

HUCKE, E.E.T.S.; CRUZ-CASALLAS, P.E.; SIDER, L.H.; FELICIO, L.F. Reproductive Experience modulates dopamine-related responses. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v.68, p.575 - 582, 2001.

- HUCKE, E.E.T.S.; FELICIO, L.F. Effects of prolactin on in vivo striatal monoaminergic activity are modulated by a previous reproductive experience. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 44 (supl.), p. 71-80, 2008.
- KINSLEY, C. H.; BRIDGES, R. S. Parity-associated reduction in behavioral sensitivity to opiates. *Biology of Reproduction*, n. 39, p. 270-278, 1988.
- LEITE, C. B.; Efeito do estresse agudo e prolongado sobre a secreção de prolactina em ratas nulíparas e primíparas. *Laboratório de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina Veterinária, UNIFEQB, SP. Fapesp: Proc. 04/15197-5R*, 2007.
- LIU, B.; ARBOGAST, L.A. Progesterone decreases tyrosine hydroxylase phosphorylation state and increases protein phosphatase 2a activity in the stalk-median eminence on proestrous afternoon. *J Endocrinol.* 204(2):209-19, 2010.
- MANN, P. E.; BRIDGES, R. S. Neural and endocrine sensitivities to opioids decline as a function of multiparity in the rat. *Brain Research*, n. 580. p. 241-248, 1992.
- MUSEY, V. C.; COLLINS, D. C.; BROGAN, D. R.; SANTOS, V. R.; MUSEY, P. I., MARTINO-SALTZMAN, D.; PREEDY, J. R. K. Long term effects of the first pregnancy on the hormonal environment: estrogens and androgens. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 64, p. 111-118, 1987a.
- MUSEY, V. C., COLLINS, D. C.; MUSEY, P. I.; MARTINO-SALTZMAN, D.; PREEDY, J. R. K. Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin. *New England Journal of Medicine*, v. 316, p. 229-234, 1987b.
- ALVISI, R. A. EFEITO DO ESTRESSE AGUDO SOBRE A SECREÇÃO DE PROLACTINA EM RATAS NULÍPARAS E PRIMÍPARAS, 2010
- PARKER, V.J.; DOUGLAS, A.J. Stress in early pregnancy: maternal neuro-endocrine-immune responses and effects. *J. Reprod. Immunol.* 85(1):86-92, 2010.
- SIDER, L.H.; HUCKE, E.E.T.S.; FLORIO, J.C.; FELICIO, L.F. Influence of time of day on hypothalamic monoaminergic activity in early pregnancy: effect of a previous reproductive experience. *Psychoneuroendocrinology*, v.28, p.195 - 206, 2003.
- SIDER, L.H.; HUCKE, E.E.T.S.; FELICIO, L.F. Modulation of post-coital dopaminergic tone by prior parity. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, vol.53, no.3, p.615-622, 2010.
- SILVA, E.C.; CASTRO, L. Regulação da secreção de prolactina. In: *Neuroendocrinologia básica e aplicada*. Antunes-Rodrigues, J.; Moreira, A.C.; Elias, L.L.K.; Castro, M. (eds.). Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, Brasil, p. 341-354, 2005.
- SMITH, W.W.; GALA, R.R. Influence of restraint on plasma prolactin and corticosterone in female rats. *Journal of Endocrinology*, n. 74, p. 303-314, 1977.
- STERN, J. M.; VOOGT, J. L. Comparison of plasma corticosterone and prolactin levels in cycling and lactating rats. *Neuroendocrinology*, n. 13, p. 173-181, 1974.
- SZAWKA, R. E.; FRANCI, C. R.; ANSELMO-FRANCI, J. A. Noradrenaline release in the medial preoptic area during the rat oestrous cycle: temporal relationship with plasma secretory surges of prolactin and luteinising hormone. *Journal of Neuroendocrinology*, n. 19, p. 374-382, May, 2007a.
- SZAWKA, R.E.; RODOVALHO, G.V.; HELENA, C.V.; FRANCI, C.R.; ANSELMO-FRANCI, J.A. Prolactin secretory surge during estrus coincides with increased dopamine activity in the hypothalamus and preoptic area and is not altered by ovariectomy on proestrus. *Brain Research Bulletin*, 15, 73(1-3):127-34, 2007b.
- UZUELLI, F. H. P.; *Metabolismo de radicais livres durante o ciclo estral de ratas. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade de Brasília, Brasília, 2006.*
- THRIVIKRAMAN, K. V.; HUOT, R. L. ; PLOTSKY, P. M. Jugular vein catheterization for repeated blood sampling in the unrestrained conscious rat. *Brain Research Protocols*. v. 10, p. 84–94, 2002.
- YOKOYAMA, K.; HAYASHI, M.; MOGI, C.; SASAKAWA, Y.; WATANABE, G.; TAYA, K.; DEVNATH, S.; INOUE, K. Dose-dependent effects of a glucocorticoid on prolactin production. *Endocr. J.* 55(2):405-14, 2008.
- WARTELLA, J.; AMORY,E.; MACBETH, A. H.; STEVENS, L.; LAMBERT, K. G.; KINSLEY, C. H.; Single or multiple reproductive experiences attenuate neurobehavioral stress and fear responses in the female rat. *Physiology & Behavior*, v. 79, p. 373-381, 2003.