

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 11 (2)

April 2018

Article link

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=458&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.



Efeito da adrenalectomia sobre a secreção de prolactina em ratas primíparas e múltiparas lactantes

Effect of adrenalectomy on prolactin secretion in primiparous and multiparous lactating rats

C. D. C. Sanches¹, B. S. Moretti², R. C. A. Berber², E. E. T. S. Hucke¹⁺

¹ Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos

² Universidade Federal de Mato Grosso - Campus Sinop

+ Author for correspondence: erica.hucke@gmail.com

Resumo. A adenohipófise produz entre outros hormônios a prolactina, que exerce importante função na reprodução, principalmente sobre as glândulas mamárias e na lactação dos mamíferos. A prolactina é controlada tonicamente pela dopamina túbero-infundibular, porém vários estudos indicam que a secreção de prolactina é alterada pela ação de glicocorticóides e, portanto, tem relação com o estresse. Entretanto a exata contribuição dos corticosteróides no controle da secreção de prolactina é pouco compreendida. Por outro lado, também é conhecido que a experiência reprodutiva pode modificar a secreção de prolactina pela adenohipófise. Assim, o presente trabalho tem como objetivo estudar as relações hormonais do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, em particular, a relação de glicocorticóides sobre a secreção de prolactina em função da experiência reprodutiva em fêmeas durante a lactação. Os resultados apresentados revelam que a experiência reprodutiva pode ser um fator modificador da sensibilidade da resposta neuroendócrina de secreção de prolactina aos glicocorticóides. No entanto, mais estudos são necessários para entender os possíveis mecanismos envolvidos, assim como possíveis modificações nessa resposta em função do estado reprodutivo das fêmeas.

Palavras-chave: Prolactina, adrenalectomia, corticosteróides, dopamina, lactação.

Abstract. The adenohipophysis produces among other hormones prolactin, which plays an important role in reproduction, especially on the mammary glands and lactation of mammals. Prolactin is tonically controlled by tufo-infundibular dopamine, but several studies indicate that prolactin secretion is altered by the action of glucocorticoids and, therefore, is related to stress. However, the exact contribution of corticosteroids in the control of prolactin secretion is poorly understood. On the other hand, it is also known that reproductive experience can modify prolactin secretion by adenohipophysis. Thus, the present study aims to study the hormonal relationships of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, in particular, the glucocorticoid relationship on prolactin secretion as a function of the reproductive experience in females during lactation. The results show that reproductive experience may be a factor modifying the sensitivity of the neuroendocrine response of prolactin secretion to glucocorticoids. However, more studies are needed to understand the possible mechanisms involved, as well as possible modifications in this response as a function of the reproductive status of the females.

Keywords: Prolactin, adrenalectomy, corticosteroids, dopamine, lactation.

Introdução

A partir de estudos iniciais que revelaram que a experiência reprodutiva, i.e., que após a experiência de gestação, parto e lactação, as concentrações circulantes de prolactina são reduzidas (MUSEY et al., 1987 a,b), tem-se observado que a mesma pode modificar a transmissão dopaminérgica central (MANN e BRIDGES, 1992; BRIDGES et al., 1997; HUCKE et

al., 1998; HUCKE et al., 2001). Assim também em um estudo anterior realizado em nosso laboratório demonstrou que existe uma correlação entre o controle da secreção de prolactina exercido pelos glicocorticóides e a experiência reprodutiva em fêmeas não lactantes. Desta forma, este trabalho teve como objetivo observar a relação da secreção de prolactina em ratas adrenalectomizadas durante a lactação após um desafio farmacológico

utilizando-se o haloperidol, assim como a resposta a essa secreção sob a ação da dexametasona. A relevância desse tipo de estudo deve ser considerada pela sua contribuição para a compreensão dos mecanismos fisiológicos que envolvem a modulação da secreção de prolactina pelos glicocorticóides e sua possível relação com as respostas adaptativas ao estresse em fêmeas lactantes ou não, assim como o papel da experiência reprodutiva nesse contexto.

Materiais e Métodos

Foram utilizadas ratas Wistar obtidas no Biotério da Faculdade de Medicina Veterinária da UNIFEOP. Os animais foram mantidos em biotério de temperatura controlada (20 a 23°C) por meio de aparelhos de ar condicionado; com ciclos de luz de 12 h de claro/escuro, com luz ligada às 6:00 h. Água e comida foram fornecidas *ad libitum*. Ratas nulíparas e primíparas foram obtidas através de um primeiro acasalamento (90 ± 10 dias de idade), passando por gestação (21 dias), parto e lactação (21 dias), sendo formado desta forma o grupo de primíparas enquanto que as fêmeas nulíparas permanecem aguardando durante este período. Após o desmame do grupo de fêmeas primíparas, ambos os grupos permaneceram em descanso por quinze dias e só então foram utilizadas para um novo acasalamento. Neste segundo acasalamento, todas as fêmeas foram pareadas com machos, obtendo-se ratas primíparas e múltiparas lactantes da mesma idade. Todos os procedimentos experimentais observaram as normas relativas ao uso de animais de experimentação da *Comissão de Ética em Experimentação Animal do Curso de Medicina Veterinária da UNIFEOP*.

Foram utilizados as seguintes drogas: Dexametasona – (dexametasona - Azium® - SHERING-PLOUGH - 2mg/mL), Xilazina (cloridrato de 2-2,6-xilidino-5,6-dihidro-4-H-1,3-tiazina-Rompum® - BAYER; 2g/100mL) e quetamina (cloridrato de quetamina– Vetaset® - FORT DODGE; 10g/10mL): associação anestésica. Benzilpenicilina benzatina – Benzetacil® (BAYER) – 1.200.000 U/4mL e Haloperidol – HAL (Haldol® – JANSSEN) – 5 mg/mL.

Nos grupos em que foi necessário, as ratas foram adrenalectomizadas. Para tanto, as fêmeas foram anestesiadas com uma associação de quetamina (30 mg/Kg; I.M.) e xilazina (5 mg/Kg; I.M.). Após o procedimento cirúrgico para a retirada da glândula adrenal, os animais foram tratados com uma injeção de antibiótico (0,03 mL, penicilina benzatina, S.C.) e tiveram acesso livre a solução salina, água e comida. Após o nascimento, as ninhadas foram padronizadas para 6 filhotes por fêmea e pesadas diariamente para evitar diferenças no peso das mesmas.

Para a quantificação das concentrações séricas de prolactina foi coletado sangue e

posteriormente obtido o soro. O sangue do tronco foi colhido após a decapitação das ratas utilizando-se um funil e um tubo de ensaio de vidro. O sangue foi centrifugado (CIENEC 5000R) sob refrigeração (3 a 4°C, 1100 g/min) para obtenção do soro, o qual foi armazenado em tubos *ependorf* (duas alíquotas de 1,5 mL) a (-20°C) até realização das quantificações hormonais. Todas as colheitas de sangue foram realizadas entre 9:00 e 12:00 horas. A quantificação de prolactina deu-se através de radioimunoensaio onde, o padrão, hormônio para iodação e o anti-soro 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 (5 µg/mL). O coeficiente de variação intraensaio e interensaio foi de 2,5 e 9,5%, respectivamente, enquanto que a sensibilidade foi de 0,82 ng/tubo. Os ensaios, em duplicata, foram realizados no Laboratório de Dosagens Hormonais do Departamento de Fisiologia da USP, campus de Ribeirão Preto.

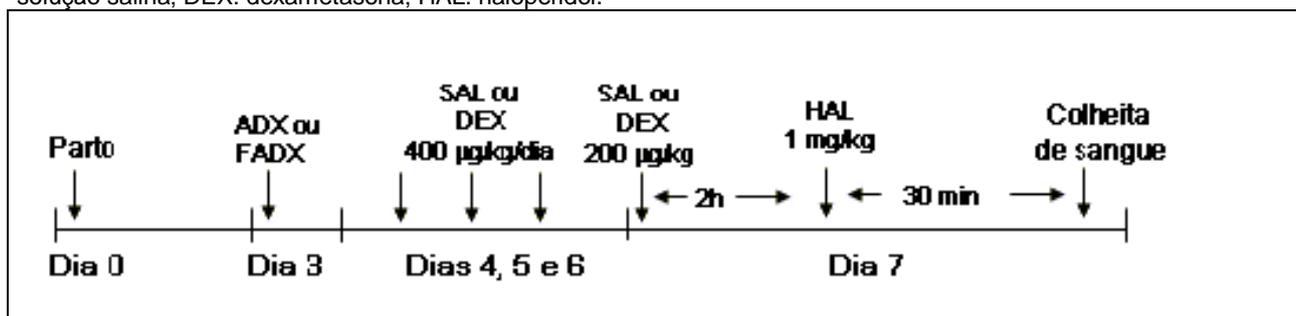
Experimento 1: Avaliação do efeito da adrenalectomia sobre o padrão de secreção de prolactina após uma injeção de haloperidol em ratas primíparas lactantes.

As ratas foram divididas em 4 grupos experimentais, quais sejam:

- Primíparas controle (PC)
- Primíparas falso-adrenalectomizadas (PFA)
- Primíparas adrenalectomizadas (PA)
- Primíparas adrenalectomizadas e tratadas com dexametasona (PAD)

O procedimento cirúrgico para a retirada das adrenais foi realizado 3 dias após o parto (Figura 1). Nos animais falso-adrenalectomizadas (PFA), foi realizado o procedimento cirúrgico, porém sem a retirada da glândula. Em seguida, o grupo PAD foi tratado com 400 µg/kg (s.c.) de dexametasona nos dias 4, 5 e 6. No dia 7, dia do sacrifício, as fêmeas do grupo PAD receberam 200 µg/kg (s.c.) de dexametasona, sempre a mesma hora do dia, no período da manhã. No dia do sacrifício, as fêmeas de todos os grupos receberam uma injeção com haloperidol (HAL, 1 mg/kg i.p.), duas horas depois do grupo PAD ter sido tratado com dexametasona (Figura 1). Trinta minutos após a injeção de HAL, os animais de todos os grupos foram sacrificados e as amostras de sangue do tronco foram colhidas e o soro congelado, conforme descrito anteriormente. A fase do ciclo estral foi avaliada um dia antes e no dia do sacrifício dos animais.

FIGURA 1. Delineamento experimental. ADX: ratas adrenalectomizadas; FDAX: ratas com falsa adrenalectomia; SAL: solução salina; DEX: dexametasona; HAL: haloperidol.



Experimento 2: Avaliação do efeito da adrenalectomia sobre o padrão de secreção de prolactina após uma injeção de haloperidol em ratas múltiparas lactantes.

As ratas múltiparas foram divididas em 3 grupos experimentais, quais sejam:

- Múltiparas controle (MC)
- Múltiparas falso-adrenalectomizadas (MFA)
- Múltiparas adrenalectomizadas (MA)
- Múltiparas adrenalectomizadas e tratadas com dexametasona (MAD)

O procedimento experimental foi realizado da mesma forma que no experimento 1 para fêmeas primíparas, ilustrado na Figura 1. A fase do ciclo estral foi registrada um dia antes e no dia do sacrifício dos animais. As amostras de soro assim obtidas foram armazenadas até que se tenham todas as amostras dos experimentos 1 e 2 para a realização da quantificação da prolactina sérica em um único ensaio, evitando-se assim variações interensaio relacionadas à técnica de radioimunoensaio utilizada.

Resultados e discussão

Os resultados da quantificação da concentração de prolactina sérica obtidos por radioimunoensaio foram analisados estatisticamente segundo o proposto no projeto de pesquisa e são descritos a seguir. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *GraphPad InStat* (*GraphPad Software, Inc.*; Versão 3.06, 2003). Os grupos experimentais foram comparados por meio de uma análise de variância (ANOVA). As estimativas de média, desvio padrão, coeficiente de variação, mínimo e máximo para as concentrações de prolactina dos animais analisados foram $1532,31 \pm 1476,10$ ng/mL, 96,32%, 159,00 ng/mL e 6820,00 ng/mL, respectivamente. O resumo da análise de variância para as concentrações de prolactina está expresso na Tabela 1. Quando foi verificado efeito significativo ($P < 0,05$) na análise de variância entre os grupos comparativos para as diferentes variáveis estudadas, foi utilizado o Teste de Tukey para discriminar as diferenças e/ou igualdades entre as médias dos diferentes grupos avaliados.

Tabela 1. Resumo da análise de variância para as concentrações de prolactina. Valores médios, o erro padrão, a mediana, valores mínimos e máximos encontrados nos grupos PC- primíparas controle; PFA- primíparas falsa adrenalectomizadas; PA- primíparas adrenalectomizadas; PAD- primíparas adrenalectomizadas + dexametasona; MC- múltiparas controle; MFA- múltiparas falsa adrenalectomizadas; MA- múltiparas adrenalectomizadas; MAD- múltiparas adrenalectomizadas + dexametasona.

Grupo	Média	Erro padrão	Mediana	Máximo	Mínimo
PC	2563,0	695,31	2716,0	6636,0	451,0
PFA	1158,40	187,22	1172,0	1933,0	503,0
PA	622,13	147,20	591,0	1529,0	190,0
PAD	3171,90	806,56	2219,0	6820,0	618,0
MC	1240,60	210,56	1036,0	2508,0	728,0
MFA	1025,30	305,85	780,0	2680,0	159,0
MA	538,50	94,77	534,0	930,0	210,0
MAD	2092,90	330,13	1987,0	3229,0	810,0

Os resultados obtidos revelaram diferenças significantes nas concentrações plasmáticas de prolactina para o grupo de ratas primíparas, sendo que para as múltiparas o mesmo não foi observado.

Na Tabela 1 encontram-se as concentrações plasmáticas médias e os respectivos erros padrões de prolactina para todos os grupos estudados. Os resultados obtidos nas quantificações de prolactina sérica em ratas primíparas falso-adrenalectomizadas ($F_{7/58} = 4,312$, $p < 0,05$, ANOVA seguida pelo teste de Tukey) e em ratas primíparas adrenalectomizadas ($F_{7/58} = 4,312$, $p < 0,01$, ANOVA seguida pelo teste de Tukey) revelaram diferenças significantes em relação ao grupo de ratas primíparas adrenalectomizadas e tratadas com dexametasona, sendo que, no grupo de adrenalectomizadas e tratadas com dexametasona, os valores obtidos para a prolactina são superiores àquelas obtidos nos demais grupos.

Os resultados obtidos são apresentados nas Figuras 2 e 3.

Figura 2 - Concentrações séricas de prolactina (ng/mL) de ratas primíparas controle (PC), primíparas falso-adrenalectomizadas (PFA), primíparas adrenalectomizadas e primíparas adrenalectomizadas + dexametasona (PAD) após a injeção de haloperidol (i.p.; 1 mg/Kg). Médias \pm respectivos erros padrões.

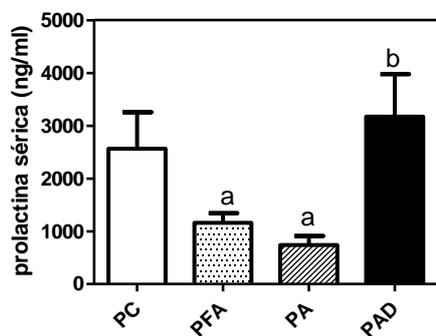
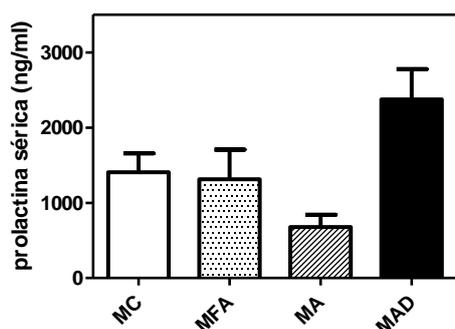


Figura 3 - Concentrações séricas de prolactina (ng/mL) de ratas múltiparas controle (MC), múltiparas falso-adrenalectomizadas (MFA), múltiparas adrenalectomizadas e múltiparas adrenalectomizadas + dexametasona (MAD) após a injeção de haloperidol (i.p.; 1 mg/Kg). Médias \pm respectivos erros padrões.



Após a quantificação das concentrações séricas de prolactina pelo método de radioimunoensaio verificou-se que no grupo de ratas primíparas lactantes adrenalectomizadas tratadas com dexametasona, as concentrações plasmáticas de prolactina após a injeção de haloperidol não revelaram diferenças significantes em relação ao grupo controle, sugerindo que o tratamento com dexametasona foi capaz de reverter o efeito da adrenalectomia, ou seja, por outro lado, a adrenalectomia tem um efeito sobre o grupo de fêmeas primíparas que não foi observado em múltiparas, ou ainda, que a presença de glicocorticóides circulantes revela-se um modulador da resposta neuroendócrina de secreção de prolactina ao tratamento com haloperidol em função da experiência reprodutiva. Neste sentido, trabalhos recentes tem demonstrado que existe uma relação entre o maior o número de partos e a resposta ao estresse (HILL et al., 2003; TORNER e NEUMANN, 2002; TU et al., 2006). O fato de terem sido observadas diferenças significantes no grupo de fêmeas primíparas tanto para as falso-adrenalectomizadas quanto para as adrenalectomizadas apenas em relação ao grupo de primíparas adrenalectomizadas e tratadas com dexametasona, e não em relação do grupo controle, pode ser sugestivo de que o tratamento com dexametasona colaborou para revelar o efeito da adrenalectomia e da experiência reprodutiva neste contexto, fato este que já havia sido explorado anteriormente em nosso laboratório em fêmeas não lactantes (BOCHINI et al., 2005).

Uma possível modificação na concentração plasmática de prolactina após a adrenalectomia seria um resultado esperado, uma vez que estudos anteriores, já demonstraram este tipo de efeito em fêmeas lactantes (HORVÁTH et al., 2001). No entanto, observou-se que obtivemos uma redução nas concentrações plasmáticas de prolactina após a injeção de haloperidol, fato este que não foi observado anteriormente (HORVÁTH et al., 2001; FREEMAN et al., 2000) e nem quando utilizamos um desenho experimental semelhante a este em fêmeas não lactantes (BOCHINI et al., 2005). Embora não tenham sido encontradas diferenças significantes neste sentido, esta observação revela-se nas Figuras 2 e 3, e podem ser sugestivas de que esta possível resposta reduzida teria ocorrido em consequência ao estado hormonal em que a fêmea se encontra antes do início do tratamento, segundo o desenho experimental, isto é, o fato de serem fêmeas lactantes. Recentemente, observou-se que a secreção de prolactina em resposta ao estresse depende da concentração de prolactina circulante antes da estimulação ou pré-estresse (FREEMAN et al., 2000). Quando a concentração pré-estresse de prolactina é baixa, o estresse aumenta a concentração de prolactina plasmática (CALDEIRA et al., 2000). Em contrapartida, quando a concentração basal pré-estresse é alta, como

ocorre durante a lactação, então, o estresse induz uma redução na concentração de prolactina plasmática (CALIGARIS et al., 1983). Desta maneira, existe uma interação entre a concentração de prolactina circulante e a resposta neuroendócrina ao estresse que em nosso caso pode ter sido provocado pela cirurgia ao qual as fêmeas foram submetidas, embora este resultado não seja significativo. Neste sentido, observou-se que o estresse cirúrgico interferiu na secreção de prolactina como teria sido revelado por uma possível redução nas concentrações deste hormônio no grupo de fêmeas primíparas falso-adrenalectomizadas. Outro fato que deve ser levado em consideração é que as respostas de controle da secreção de prolactina exercida pelos glicocorticóides sofreu a influência do estado reprodutivo, ou seja, durante a lactação esse controle é diferente daquele que ocorre fora dela (FREEMAN et al., 2000; HORVÁTH et al., 2001; TORNER e NEUMANN, 2002).

A regulação hipotalâmica de prolactina é modulada por entre outros hormônios, o glicocorticóide exercendo uma modulação inibitória à secreção de prolactina (CARRETERO et al., 1996). A presença de glicocorticóides e de um eixo hipófise-adrenal intacto é necessária para manter uma resposta normal dos lactotrofos adenohipofisários a ação inibitória da dopamina túbero-infundibular (HORVÁTH et al., 2001), sugerindo uma ação modulatória dos glicocorticóides. No presente estudo observou-se que a administração de dexametasona em fêmeas primíparas adrenalectomizadas foi eficaz para reverter o efeito da adrenalectomia com relação ao controle da secreção de prolactina, obtendo-se então, concentrações plasmáticas semelhantes ao grupo controle, como discutido anteriormente. O fato de estas diferenças terem sido reveladas apenas para as fêmeas primíparas, e não para as múltiparas, demonstra o efeito da experiência reprodutiva. Os glicocorticóides são hormônios amplamente relacionados ao estresse e este por sua vez, são um importante agente causador de modificações adaptativas no sistema nervoso central, causando mudanças na liberação do hormônio adrenocorticotrópico ou corticotropina (ACTH) e assim também, sobre a estimulação do córtex adrenal (RANDALL et al., 1997; LOPEZ-CALDERON et al., 1989). Vários hormônios têm atividade glicocorticóide, incluindo cortisol e corticosterona. A secreção de glicocorticóides exerce uma retroalimentação negativa sobre os neurônios secretores do hormônio liberador de corticotropina (CRH) do hipotálamo e as células secretoras de ACTH da adenohipófise (RANDALL et al., 1997). Desta forma, observa-se que as modificações reveladas por este trabalho, assim como de anteriores, merecem ser melhor exploradas. Tais modificações, embora muitas vezes não reveladas mais robustamente, parecem ser sugestivas de que o lactotrofo adenohipofisário

é uma célula que se revela complexa, assim como seu controle exercido pelos neurônios dopaminérgicos túbero-infundibulares (FREEMAN et al., 2000). Dentre os vários fatores e hormônios que podem modular a secreção de prolactina, encontra-se a dopamina, adrenalina e noradrenalina, serotonina, acetilcolina, hormônio liberador de tireotrofina (TRH), ocitocina, vasopressina, opióides, angiotensina, substância P, galanina, neurotensina, neuropeptídeo Y, somatostatina, calcitonina, peptídeo da família da bombesina, colecistocinina, peptídeo natriurético atrial, endotelina, peptídeo liberador de prolactina, aminoácidos que atuam no sistema nervoso central, óxido nítrico (FREEMAN et al., 2000), o menos compreendido é o glicocorticóide, embora, a literatura a cerca da relação entre o estresse e a secreção de prolactina seja bastante conhecida (FREEMAN et al., 2000). Neste sentido, encontram-se na literatura alguns exemplos de que o controle que os glicocorticóides exerceriam sobre a secreção de prolactina, seria inibitório e, portanto, a adrenalectomia teria o efeito de aumentar a secreção desse hormônio mesmo durante a lactação (FREEMAN et al., 2000; HORVÁTH et al., 2001). Nosso experimento revelou uma resposta que tendeu a ser oposta a estas observações, com uma redução da resposta neuroendócrina de secreção de prolactina após a injeção de haloperidol. Por outro lado, sabe-se também que a sensibilidade ao estresse pode ser modificada durante a lactação (TORNER e NEUMANN, 2002) e, portanto, poderia explicar estas diferenças entre os resultados obtidos e aqueles de outros autores.

Finalmente, a falta de diferenças significantes na quantificação da concentração plasmática de prolactina após a injeção de haloperidol em relação a cada grupo experimental de ratas múltiparas em relação as primíparas, demonstrou o efeito da experiência reprodutiva. É sabido que a secreção de prolactina também pode ser alterada pela experiência reprodutiva (HUCKE et al., 1998; BRIDGES et al., 1997), reduzindo os níveis circulantes de prolactina por longo período em fêmeas e mulheres experientes (MUSEY et al., 1987 a,b). Especificamente, níveis plasmáticos de prolactina são reduzidos anualmente em mulheres após uma gestação inicial e lactação (BRIDGES e BYRBES, 2006). Em ratos, mudanças na secreção e regulação de prolactina podem ser demonstrados durante uma segunda gestação e lactação (BRIDGES e BYRBES, 2006). Em função disso, já foi sugerido anteriormente que ocorre um aumento do tônus dopaminérgico central após uma experiência reprodutiva (BRIDGES et al., 1997; HUCKE et al., 2001), sugerindo uma diminuição da atividade do lactotrofos na adenohipófise, resultando em menores níveis circulantes de prolactina (MUSEY et al., 1987 a,b) e na diminuição da resposta neuroendócrina após a injeção de haloperidol (BRIDGES et al., 1997; HUCKE et al., 2001). Então, a alteração do tônus dopaminérgico

túbero-infundibular em consequência da experiência reprodutiva acaba levando a uma modificação da atividade dos lactotrofos e, portanto, uma modificação na resposta destas células ao controle exercido pelos glicocorticóides. Neste caso, na ausência de glicocorticóides (adrenalectomia), a resposta neuroendócrina a injeção de haloperidol, estaria reduzida.

Conclusão

Os resultados apresentados revelam que a experiência reprodutiva pode ser um fator modificador da sensibilidade da resposta neuroendócrina de secreção de prolactina aos glicocorticóides. No entanto, mais estudos são necessários para entender os possíveis mecanismos envolvidos, assim como possíveis modificações nessa resposta em função do estado reprodutivo das fêmeas, assim como para compreender a atividade dos lactotrofos andenohipofisários e sobre os mecanismos de controle de sua secreção.

Referências

AMARIO, A., LOPEZ-CALDERON, A., JOLIN, T., CASTELLANOS, J.M. Sensitivity of anterior pituitary hormones to graded levels of psychological stress. **Life. Sci.** v. 4, p. 471 - 475, 1986.

BANKY, Z., NAGY, G.M., HALÁ, S.Z.B. Analysis of pituitary prolactin and adrenocortical response to ether, formalin or restraint in lactating rats: rise in corticosterone, but no increase in plasma prolactin levels after exposure to stress. **Neuroendocrinology.** v. 59, p.63–71, 1994.

BARTHA, L.; NAGY, G. M.; KIEM, D. T. FEKETE, M. I. MAKARA, G. B.; Inhibition of suckling-induced prolactin release by dexamethasone. **Endocrinology.** v. 129, n. 2, p. 635 – 640, 1991.

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

BEN-JONATHAN, N.; ARBOGAST, L. A.; HYDE, J. F. Neuroendocrine regulation of prolactin release. **Progress in Neurobiology,** v. 33, p. 399-477, 1979.

BOCHINI, J.C.; FELICIO, L.; HUCKE, E.E.T.S. Efeito da adrenalectomia sobre a secreção de prolactina em ratas nulíparas e primíparas. **XX Reunião da Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE 2005,** Águas de Lindóia – SP, 24 a 27 de agosto de 2005.

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

BRIDGES, R. S.; HAMMER JR., R. P. Parity-associated alterations of medial preoptic area opiate receptor in female rats. **Brain Research,** v. 578, p. 269-274, 1992.

BRIDGES, R. S.; HENRIQUEZ, B. M.; STURGIS, J. D.; MANN, P. E. Reproductive experience reduces haloperidol-induced prolactin secretion in female rats. **Neuroendocrinology,** v. 118, p. 1-6, 1997.

BRIDGES, R. S.; BYRNES, E. M. Reproductive Experience Reduces Circulating 17- β Estradiol and Prolactin Levels during Proestrus and Alters Estrogen Sensitivity in Female Rats. **Endocrinology,** v. 147, n. 5, p. 2575–2582, 2006.

BYRNES, E. M.; BYRNES, J. J., BRIDGES, R. S. Increased sensitivity of dopamine systems following reproductive experience in rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior,** v.68(3), p. 481-489, 2001.

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

CALDEIRA, J. C.; FRANCI, C. R. Prolactin and corticosterone secretion in response to acute stress after paraventricular nucleus lesion by isotonic acid. **Brain Research Bull.** n. 52, 2000.

CALIGARIS L.; TALESNIK, S. Prolactin release induced by stress and the influence of oestrogen and progesterone treatments, sex and daily rhythm. **Acta Endocrinol.** n. 102, p.505-510, 1983.

CAMERON, N.; HA, G. K.; ERSKINE, M. S.; Effect of Adrenalectomy on Mating-Induce Prolactin Surges and Pseudopregnancy in the Female Rat. **Neuroendocrinology.** v. 78, p. 138 – 146, 2003.

CARLSON, D.E., KLEMCKE, H.G., GANN, D.S. Response of prolactin to hemorrhage is similar to that of adrenocorticotropin in swine. **Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.** v. 258, p.R645– R649, 1990.

CARRETERO J; RUBIO M; SÁNCHEZ F; CABO JJ; VÁZQUEZ G; SANTOS M; PÉREZ RM; VÁZQUEZ R : Corticosterone induces hypoactivity of prolactin-immunoreactive cells. **Acta Anatomica,** v.160, n.1, p. 15-20, 1997.

CUNNINGHAM, J.G.; **Tratado de Fisiologia Veterinária.** 2 ed.Rio de Janeiro: Guanabara, 1999.

DAVE, J. R.; ANDERSON, S. M.; SAVIOLAKIS, G. A.; MOUGEY, E. H.; BAUMAN, JEAN KANT, R. A. G. Chronic sustained stress increases levels of anterior pituitary prolactin mRNA. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior.** v. 67, p. 423 – 431, 2000.

DÍAZ – VÉLIZ, G., ALARCÓN, T., ESPINOZA, C. DUSSAUBAT, N., MORA, S. Ketanserin and anxiety levels: influence of gender, estrous cycle, ovariectomy and ovarian hormones in female rats. **Pharmacol Biochem Behav.** v. 58, n. 3, p. 637-642, 1997.

FELICIO, L. F.; MIRANDA, W. L.; NASELLO, A. G. Prolactin levels in male and female rats perinatally treated with bromopride. **Brazilian Journal of**

- Medical and Biological Research**, v. 21, p. 133-136, 1988.
- FELICIO, L. F.; NASELLO, A. G. Effects of acute bromopride treatment on rat prolactin levels and sexual behavior. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 22, p. 1011-1014, 1989.
- FELICIO, L. F.; NASELLO, A. G.; PALERMO-NETO, J. Dopaminergic supersensitivity after long-term bromopride treatment. **Physiology and Behavior**, v. 41, p. 433-437, 1987a.
- FELICIO, L. F.; PALERMO-NETO, J.; NASELLO, A. G. Sobre a neurotransmissão dopaminérgica central. **Comunicados Científicos da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, v. 11, n.1, p. 7-16, 1987b.
- FREEMAN, M. E.; Kanyicska, B.; Lerant, A.; Nagy, G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. **Physiological Reviews**, v. 80, p. 1523 – 1631, 2000.
- FRYE, C.A., PETRALIA, S.M., RHODES, M.E. Estrus cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3 alpha, 5 alpha – tHP. **Pharmacol. Biochem. Behav.** v. 67, p. 587 – 596, 2000.
- FUJIKAWA, T., SOYA, H., YOSHIKAWA, H., SAKAGUCHI, K., DOH-URA, K., TANAKA, M., NAKASHIMA, K. Restraint stress enhances the gene expression of prolactin receptor long form at the choroid plexus. **Endocrinology**. v. 136, p.5608–5613, 1995.
- GRATTAN, D.R. The action of prolactin in the brain during pregnancy and lactation. **Progress in Brain Research**, v. 133, p. 153-171, 2001.
- GRATTAN, D.R., WAVERILL, R.L. Intrahypothalamic pituitary grafts elevate prolactin in the cerebrospinal fluid and attenuate prolactin release following ether stress. **Proc Soc Exp Biol Med**. v.196, p. 42–46, 1991.
- HILL, P.D.; CHATTERTON, R.T. JR., ALDAG, J.C. Neuroendocrine responses to stressors in lactating and nonlactating mammals: a literature review. **Biol Res Nurs**. v.5, n. 2, p. 79-86, 2003.
- 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, n. 16, p. 3589-3593, 1998.
- HUCKE, E. E. T. S.; CRUZ-CASALLAS, P. E.; SIDER, L. H.; FELICIO, L. F. Reproductive experience modulates dopamine-related behavioral responses. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 68, n. 3, p. 575-582, 2001.
- JAHN, G.A., DIES, R.P. Stress-induced prolactin release in female, male and androgenized rats: influence of progesterone treatment. **J Endocrinol**. v.110, p.423–428, 1986.
- JOHNSTON, C.A., NEGRO-VILAR, A. Maturation of the prolactin and proopiomelanocortin-derived peptide responses to ether stress and morphine: neurochemical analysis. **Endocrinology**. v.118, p.797– 805, 1986.
- JORGENSEN, H., KNIGGE, U., WARBERG, J. Effect of serotonin 5-HT₁, 5-HT₂, and 5-HT₃ receptor antagonists on the prolactin response to restraint and ether stress. **Neuroendocrinology**. v.56, p.371–377, 1992.
- JURCOVICOVA, J., KVETNANSKY, R., DOBRAKOVÁ, M., JEZOVA, D., KISS, A., MAKARA, G.B. Prolactin response to immobilization stress and hemorrhage: the effect of hypothalamic deafferentations and posterior pituitary denervation. **Endocrinology**. v.126, p.2527–2533, 1990.
- KEHOE, L., JANIK, J., CALLAHAN, P. Effects of immobilization stress on tuberoinfundibular dopaminergic (TIDA) neuronal activity and prolactin levels in lactating and non-lactating female rats. **Life Sci**. v.50, p.55–63, 1991.
- LANE, K. E.; LEAV, I.; ZIAR, J.; BRIDGES, R. S.; RAND, W. M.; HO, S. M. Suppression of testosterone and estradiol-17beta-induced dysplasia in the dorsolateral prostate of Noble rats by bromocriptine. **Carcinogenesis**, v. 18, n. 8, p. 1505-1510, 1997.
- LERANT, A.; HERMAN, M. E.; FREEMAN, M. C. Dopaminergic neurons of periventricular and arcuate nuclei of pseudopregnant rats: semicircadian rhythm in Fos-related antigens immunoreactivities and in dopamine concentration. **Endocrinology**, v. 137, p. 3621-3628, 1996.
- LÓPEZ-CALDERÓN, A.; ARIZNAVARRETA, C.; CALDERÓN, M.D.; TRESGUERRES, J.A.; GONZALEZ-QUIJANO, M.I. Role of the adrenal cortex in chronic stress-induced inhibition of prolactin secretion in male rats. **J. Endocrinol**, v. 120, n. 2, p.269-73, 1989.
- 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.
- MARCONDES, F.K., MIGUEL, K.J. MELO, L.L., SPADARI-BRATTFISCH, R.C. Estrus cycle influences the response of female rats in the elevated plus-maze test. **Physio. Bahav**. V. 74, p. 435 – 440, 2001.
- MARTI, O, ARMARIO, A. Influence of regularity of exposure to chronic stress on the pattern of

- habituation of pituitary-adrenal hormones, prolactin and glucose. **Stress**, v.1, p.179 – 189, 1997.
- MORA, S., DUSSAUBAT, N., DIAZ- VÉLIZ, G. Effects of the estrous cycle and ovarian hormones na behavioral indices of anxiety in female rats. **Psychoneuroendocrinology**, v. 21, p. 609 – 620, 1996.
- MORISHIGE, W.K., ROTHCHILD, I. A paradoxical inhibiting effect of ether on prolactin release in the rat: comparison with effect of ether on LH and FSH. **Neuroendocrinology**, v.16, p.95–107, 1974.
- MORRELL, J. I.; ROSENTHAL, M. F.; McCABE, J. T.; HARRINGTON, C. A.; CHIKARAISHI, D. M.; PFAFF, D. W. Tyrosine hydroxylase mRNA in the neurons of the tuberoinfundibular region and zona incerta examined after gonadal steroid hormone treatment. **Molecular Endocrinology**, v. 3, n. 9, p. 1426-1433, 1989.
- 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 Medicin**, v. 316, p. 229-234, 1987a.
- 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, 1987b.
- NASELLO, A. G.; VANZELER, M. L. A.; MADUREIRA, E. H.; FELICIO, L. F. Effects of acute and long-term domperidone treatment on prolactin and gonadal hormone levels and sexual behavior of male and female rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 58, n. 4, p. 1089-1094, 1997.
- NEILL, J.D. Effect of “stress” on serum prolactin and luteinizing hormone levels during the estrous cycle of the rat. **Endocrinology**, v. 87, p.1192–1197, 1970.
- OLIVEIRA, A.R.; GUERRA, R.M., FOÂSCOLO, R.B., MARUBAYASHI, U., REIS, A.M., COIMBRA, C.C. Bromocriptine-induced dissociation of hyperglycemia and prolactin response to restraint. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 68, p.229 – 233, 2001.
- RAMALHO, M.J., REIS, L.C., ANTUNES-RODRIGUES, J., NONAKA, K.O., DE, C. Reduced prolactin release during immobilization stress in thyrotoxic rats: role of the central serotonergic system. **Horm Metab Res**, v. 27, p.121–125, 1995.
- RANDALL, D.; BURGGREN, W.; FRENCH, K. **Fisiologia Animal – Modificações e Adaptações**. 4º ed., Rio de Janeiro: Guanabara, 1997.
- SHIEH, K. R.; PAN, J. T. Nicotinic control of tuberoinfundibular dopaminergic neuron activity and prolactin secretion: diurnal rhythm and involvement of endogenous opioidergic system. **Brain Research**, v. 756, p. 266-272, 1997.
- TIMMERMAN, W.; POELMAN, R. T.; WESTERINK, B. H. C.; SCHUILING, G. A. Semicircadian rhythm of dopamine release in the mediobasal hypothalamus in awake rats during pseudopregnancy: evidence that a thyrotropin-releasing hormone analogue stimulates dopamine release and thereby inhibits prolactin secretion. **Neuroendocrinology**, v. 62, p. 434-443, 1995.
- TORNER, L.; NEUMANN, I.D. The brain prolactin system: involvement in stress response adaptations in lactation. **Stress**, v. 5, n.4, p. 249-57, 2002.
- TOUGARD, C.; TIXIER-VIDAL, A. Lactotropes and gonadotropes. In: **The Physiology of Reproduction**, edited by Knobil E, and Neill J. New York: Raven, p. 1711-1747, 1994.
- TU, M.T.; LUPIEN, S.J.; WALKER, C.D. Multiparity reveals the blunting effect of breastfeeding on physiological reactivity to psychological stress. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 18, n. 7, p. 494-503, 2006.
- VÄHÄ-ESKELI, K., ERKKOLA, R., IRJALA, K., VIINAMÄKI, O. Effect of thermal stress on serum prolactin, cortisol and plasma arginine vasopressin concentration in the pregnant and non-pregnant state. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.42, p.1–8, 1991.
- YU, M.C., GERKINS, V.R., HENDERSON, B.E., BROWN, J.B., PIKE, M.C. Elevated levels of prolactin in nulliparous women. **Br J Cancer** . v. 43 p. 826–831, 1981.