



EFEITO DA MELATONINA NO ESTRESSE OXIDATIVO EM CÃES SUBMETIDOS À ESTERILIZAÇÃO CIRÚRGICA

NOA DUTKEVICZ; VITÓRIA SANTOS GUIMARÃES; EDUARDA CAROLINE GOSTINSKI; MAYARA FREIRE DA SILVA; DALILA MOTER BENVENEGU

RESUMO

A esterilização cirúrgica ou castração é um procedimento cirúrgico que consiste na remoção dos órgãos reprodutivos parcial ou completamente, apesar de seu grande benefício na saúde pública possui efeitos fisiológicos e comportamentais. Como qualquer procedimento cirúrgico, a castração ocasiona um trauma tecidual resultando no desequilíbrio da homeostase, nesse caso, entre o sistema antioxidante e os oxidantes havendo produção de moléculas reativas de oxigênio, que em produção exacerbada resulta em oxidação celular, com consequente dano celular, perda da função e lise da célula. A melatonina é um hormônio envolvido em várias funções biológicas, como a capacidade de regenerar biomoléculas danificadas, tendo ação eficaz como antioxidante comprovado pela ampla literatura disponível sobre o tema. Deste modo, os dados compilados tem como objetivo trazer informações atualizadas em relação ao uso da melatonina como agente antioxidante em caninos machos e fêmeas submetidos a cirurgias de esterilização. As informações foram obtidas a partir de buscas nas bases de dados Google Scholar, Science Direct, Pubmed e Scielo, sendo os descritores utilizados “animal health”, “castration”, “gonadectomy”, “ovariectomy”, “ovariohysterectomy”, “reviews”, “dogs”, “melatonin”, “oxidative stress”, “estresse oxidativo”, “melatonina” e “castração”. Os resultados encontrados indicam que a melatonina, quando administrada oralmente (cápsulas de 0,3mg/kg uma vez ao dia) um dia antes e três a quatro dias depois do procedimento cirúrgico, age contra o estresse oxidativo, aumentando a atividade das enzimas antioxidantes SOD, GPX, CAT e reduzindo a peroxidação lipídica por meio do MDA. Ainda, aumentou o nível de serotonina nos animais machos submetidos à orquiectomia.

Palavras-chave: antioxidante; castração; cães; orquiectomia; ovariohisterectomia

1 INTRODUÇÃO

O principal motivo da castração é a promoção da saúde pública, sendo uma estratégia de controle de transmissão de zoonoses e controle populacional, mas também possui efeitos fisiológicos e comportamentais nos animais que são esterilizados (MCKENZIE, 2010). As fêmeas caninas que passaram por este procedimento cirúrgico têm menor incidência de piometra, neoplasias mamárias, uterinas e ovarianas, enquanto para os machos, é indicado para evitar neoplasias escrotais, prostáticas e penianas (ALVES E HEBLING, 2020). Além disso, a esterilização cirúrgica também pode ser indicada para o tratamento de diversas afecções, não sendo sempre necessariamente um procedimento eletivo.

Cirurgias de esterilização são os procedimentos mais comuns na rotina da Medicina Veterinária e consistem na remoção dos órgãos reprodutivos parcial ou completamente, dependendo do animal e da abordagem escolhida pelo cirurgião. Todo procedimento cirúrgico causa trauma tecidual, levando a um desequilíbrio da homeostase, com liberação de diversos mediadores químicos que agem tentando reparar o dano nos tecidos (KÜCÜKAKIN *et al.*, 2009).

O estresse oxidativo (EO) é o desequilíbrio entre o sistema antioxidante e os oxidantes, havendo predominância do segundo, resultante do metabolismo do oxigênio que produz moléculas reativas no organismo (BARBOSA *et al.*, 2010). Espécies reativas do oxigênio (EROs) são moléculas instáveis com capacidade de transformar outras moléculas ao colidir com elas, sendo geradas durante o EO. Quando as ERO ocorrem em pequena quantidade, tem uma função benéfica no organismo, pois ativam as vias de sinalização e promovem a proliferação das células. Porém, caso o organismo esteja debilitado ou a produção de EROs for exacerbada, pode resultar em dano tecidual, oxidação, perda da função e lise celular. Os parâmetros de EO mais comuns, incluindo capacidade antioxidante total (TAC); superóxido dismutase (SOD), atividade da catalase (CAT), atividade da glutathione peroxidase (GPx), glutathione redutase (GR); como principais enzimas antioxidantes, malondialdeído (MDA) como indicador da peroxidação lipídica e óxido nítrico (ON) como modulador da função endotelial (MORVARIDZADEH *et al.*, 2020).

A melatonina (n-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio produzido na glândula pineal e por outros órgãos e tecidos e está envolvida em várias funções biológicas, das quais podemos citar a regulação do ritmo circadiano, estado glicêmico, perfil lipídico, parâmetros inflamatórios e estado antioxidante (MORVARIDZADEH *et al.*, 2020). O EO é uma ameaça à integridade química de biomoléculas, incluindo lipídios, proteínas e DNA. Os compostos chamados de antioxidantes são mecanismos de defesa que atuam como uma proteção química contra eventos oxidativos.

Segundo Tan *et al.* (2002) a melatonina também tem a capacidade de reparar biomoléculas danificadas. Ao contrário dos antioxidantes clássicos, a melatonina é desprovida de atividade pró-oxidativa devido a sua reação em cascata de eliminação de radicais livres. Devido a esta cascata, uma molécula de melatonina tem o potencial de eliminar até 4 ou mais espécies reativas. Isso torna a melatonina muito eficaz como antioxidante.

No ano de 2000, Reiter *et al.* já relataram a capacidade antioxidante da melatonina. Nos anos seguintes, ela foi autorizada para uso como fármaco e/ou suplemento alimentar em diversos países do mundo, principalmente para distúrbios do sono (ANVISA, 2020). No Brasil, apenas em 2020 foi publicado o relatório intitulado “Análise de informações sobre segurança e eficácia da melatonina” pela ANVISA, que em seguida liberou a melatonina para uso como suplemento alimentar em 2021. Por esse motivo, já existem diversas publicações sobre o uso da melatonina em cães no exterior e pouquíssimo Brasil.

Diante do exposto, o objetivo dessa revisão de literatura é trazer informações sobre a ação antioxidante da melatonina e verificar os resultados disponíveis em relação ao uso da substância como antioxidante em caninos machos e fêmeas submetidos a cirurgias de esterilização (orquiectomia (OQE) e ovariohisterectomia (OHE)).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram reunidas as informações necessárias para a presente revisão utilizando as bases de pesquisa a seguir: Google Scholar, Science Direct, Pubmed e Scielo. Foram utilizados artigos em inglês e português. Os descritores utilizados foram: “animal health”, “castration”, “gonadectomy”, “ovariectomy”, “ovariohysterectomy”, “reviews”, “dogs”, “melatonin”, “oxidative stress”, “estresse oxidativo”, “melatonina” e “castração”.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

a) Melatonina

A melatonina teve sua função como sequestradora de radicais livres nos anos noventa e ela já tem sido amplamente utilizada como agente protetor contra o estresse oxidativo em processos e agentes que danificam os tecidos (REITER *et al*, 2000). Atua reduzindo ou inibindo a ação das EROs, devido a seu potencial antioxidante, aumentando os níveis de enzimas antioxidantes como a SOD, GPx e GR (ESCAMES *et al.*, 2006). Hsu *et al.* (2000), identificaram que em condições *in vivo*, a melatonina costuma ser várias vezes mais potente que a vitamina C na proteção dos tecidos contra lesões oxidativas quando comparada a uma dosagem equivalente (mmol/kg). Já a revisão de literatura sistemática e meta analítica de Morvaridzadeh *et al.* (2020), na qual foram selecionados 12 estudos referentes a ensaios clínicos, foi encontrado que, na literatura disponível, a melatonina indiretamente melhora a função potencial de enzimas antioxidantes, como GR, GPx, SOD. Ainda, a melatonina apresentou aumento significativo da capacidade antioxidante total do plasma (TAC) e diminuiu a peroxidação lipídica e os níveis de MDA.

b) Ovariohisterectomia

Salavati *et al.* (2021), analisou o efeito da melatonina no estresse oxidativo induzido pela ovariohisterectomia. Neste estudo, foi administrado melatonina via oral (V.O) na dose de 0,3mg/kg 1 dia antes e por 3 dias após a cirurgia em 25 cadelas, de 1 a 3 anos de idade, SRD, divididos em cinco grupos, descritos a seguir: grupo OHE-melatonina foram submetidos ao procedimento cirúrgico no dia 0 e receberam melatonina no dia - 1, dia 0, dia 1, dia 2 e dia 3; grupo melatonina (apenas melatonina, sem cirurgia) recebeu melatonina uma vez ao dia nos dias - 1, 0, 1, 2 e 3; grupo OHE (sem melatonina, com cirurgia) foram castrados no dia 0, mas não receberam melatonina; grupo anestesia+melatonina (com uso melatonina) foram anestesiados no dia 0 e receberam melatonina nos dias - 1, 0, 1, 2 e 3; e grupo controle (sem melatonina, sem cirurgia) não foi esterilizado nem recebeu melatonina. O sangue foi coletado da veia jugular nos dias - 1, 1, 3 e 5 do estudo e a atividade das enzimas SOD, GPX e catalase CAT foram mensuradas, bem como os níveis de malondialdeído MDA, por meio de kits comerciais. Foi encontrado que a administração de melatonina de 0,3 mg/kg (V.O) 1 dia antes e por 3 dias após a cirurgia de OHE aumentou a atividade de enzimas antioxidantes e diminuiu o nível de MDA, um índice de peroxidação lipídica, resultando na redução do EO. Também foi encontrado que a melatonina tem função antioxidante nos cães submetidos apenas à anestesia.

c) Orquiectomia

Mogheiseh *et al.* (2022), realizaram um estudo com o objetivo de investigar o estresse oxidativo em cães tratados com melatonina V.O antes da realização da orquiectomia. Foram utilizados 25 cães, machos, adultos, SRD, divididos em cinco grupos: melatonina e orquiectomia receberam tratamento com melatonina (3 mg/10 Kg, PO, TID) um dia antes do procedimento cirúrgico; grupo orquiectomia + anestesia não recebeu melatonina; e grupo controle recebeu apenas melatonina. A coleta de sangue foi realizada nos dias -1, 0,1, 3 e 6. Os resultados indicaram que o tratamento com melatonina por um dia antes e 4 dias depois da orquiectomia diminuiu de SOD, GPX, CAT, MDA e aumento de serotonina nos cães tratados quando comparados ao grupo não tratado. O tratamento suprimiu o EO e o cortisol, e

também aumentou o nível de serotonina.

4 CONCLUSÃO

De acordo com a literatura disponível é comprovado a ação antioxidante da melatonina. Seu potencial antioxidante pode ser útil em pacientes submetidos a trauma cirúrgico, atuando no processo de equilíbrio homeostático pós-cirúrgico para cães machos e fêmeas submetidos à castração. Apesar de não ter aplicação no Brasil, a melatonina vêm sendo utilizadas internacionalmente há décadas e atualmente com sua autorização de compra e venda no Brasil pela ANVISA a melatonina se torna mais uma aliada no combate ao estresse cirúrgico.

REFERÊNCIAS

ALVES, Brunna Fernanda Arraez; HEBLING, Leticia Maria Graballos Ferraz. Vantagens e desvantagens da castração cirúrgica de cães domésticos. Uma revisão integrativa de literatura. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 9, p. 73157-73168, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/17458>. Acesso em 23 de Março de 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Análise de informações sobre segurança e eficácia da melatonina. Gerência Geral de Alimentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/proposta-de-consulta-publica-inclui-a-melatonina-como-constituente-autorizado/analise-da-seguranca-e-eficacia-da-melatonina-versao-para-publicacao.pdf>. Acesso em 23 de Março de 2023.

BARBOSA, K. B. F., et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de nutrição*, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rn/v23n4/v23n4a13.pdf>. Acesso em: 23 de Março de 2023.

HSU, Ching-Hung et al. Phosphine-induced oxidative damage in rats: attenuation by melatonin. *Free radical biology and medicine*, v. 28, n. 4, p. 636-642, 2000.

ESCAMES, Germaine et al. Melatonin counteracts inducible mitochondrial nitric oxide synthase-dependent mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of septic mice. *Journal of pineal research*, v. 40, n. 1, p. 71-78, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-079X.2005.00281.x>. Acesso em 23 de Março de 2023.

LEE, Jae Yeon; KIM, Myung Cheol. Comparison of oxidative stress status in dogs undergoing laparoscopic and open ovariectomy. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 76, n. 2, p. 273-276, 2014. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/76/2/76_13-0062/_article/-char/ja/. Acesso em 24 de Março de 2023.

MCKENZIE, Brennen. Evaluating the benefits and risks of neutering dogs and cats. *CABI Reviews*, n. 2010, p. 1-18, 2010. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/abs/10.1079/PAVSNNR20105045>. Acesso em 23 de Março de 2023.

MOGHEISEH, Asghar et al. Effects of short-term administration of melatonin before

gonadectomy on oxidative stress, cortisol and sex hormones in male dogs. *Andrologia*, v. 54, n. 3, p. e14354, 2022. Disponível em:

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/and.14354?casa_token=_KvAi9tpY_EAA AAA:krqgIx2we9nPoOsLUoN7_gjthoJ-cPt2WqERZpiF6z_aPln2S4buu7BBReSOt3_8 pCmvWeU-gHuOtf1. Acesso em 23 de Março de 2023.

MORVARIDZADEH, Mojgan et al. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*, v. 161, p. 105210, 2020. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820315188?casa_token=fQyOMfzKSroAAAA:arhFHH4hXTxgG296aqgHvrmBAKvt0Rk00nHLVpKci6LjWbeCzXzLl_5Xu tQRN8d6LP4jcp3tJXk. Acesso em 22 de Março de 2023.

NAZIFI, Saeed et al. Effect of oral melatonin administration on inflammatory cytokines and acute phase proteins after the castration of dogs. *Comparative Clinical Pathology*, v. 29, p. 829-836, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00580-020-03126-8>. Acesso em: 23 de Março de 2023.

REITER, Russel J. et al. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *Journal of biomedical science*, v. 7, n. 6, p. 444-458, 2000. Disponível em:

<https://www.karger.com/Article/Abstract/25480>. Acesso em 23 de Março de 2023.

SALAVATI, Sina et al. The effects of melatonin treatment on oxidative stress induced by ovariectomy in dogs. *BMC Veterinary Research*, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2021. Disponível em: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-021-02882-1>. Acesso em 23 de Março de 2023.

TAN, D. X. et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Current topics in medicinal chemistry*, v. 2, n. 2, p. 181-197, 2002. Disponível em:

<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/ctmc/2002/00000002/00000002/art00006>. Acesso em 22 de Março de 2023.

GALANO, Annia; REITER, Russel J. Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection. *Journal of Pineal Research*, v. 65, n. 1, p. e12514, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12514>. Acesso em 22 de Março de 2023.