

Montico, F.^{1,3}; Cândido, E.M.¹; Fávaro, W.J.¹; Martinez, F.E.²; Cagnon, V.H.A.^{1,4}

1- DEPARTAMENTO DE ANATOMIA, INSTITUTO DE BIOLOGIA, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS – UNICAMP.

2- DEPARTAMENTO DE ANATOMIA, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO – UNESP, BOTUCATU.

E-mail: 3- fabio260687@gmail.com; 4- quitete@unicamp.br

Apoio financeiro: 

Palavras-chave: Morfologia – Glândula de coagulação – Alcoolismo

Introdução

O consumo excessivo de bebidas alcoólicas e os problemas decorrentes de sua ingestão têm alcançado proporções mundiais alarmantes, sendo o alcoolismo apontado como o terceiro maior problema de saúde pública (Ministério da Saúde, 2006).

Com relação ao sistema reprodutor masculino, diferentes efeitos deletérios do álcool foram observados, como por exemplo: diminuição do diâmetro de túbulos seminíferos, depressão no nível de testosterona sérica, redução do peso das glândulas sexuais acessórias e diminuição significativa na altura das células epiteliais secretoras. Além disso, também foi demonstrada a ocorrência de neoplasia intraepitelial prostática e de hipertrofia estromal nas diferentes glândulas sexuais acessórias, como as vesículas seminais e a próstata (Salonen & Huhtaniemi, 1990; Cagnon *et al.*, 1996; Martinez *et al.*, 1997; Cagnon *et al.*, 1998; Cagnon *et al.*, 2001; Fávaro & Cagnon, 2006; Cândido *et al.*, 2007).

Assim, os objetivos deste estudo foram analisar as características estruturais e a distribuição dos receptores androgênico e de IGF-1 na glândula de coagulação de ratos submetidos ao alcoolismo crônico experimental e em animais cuja ingestão alcoólica foi interrompida.

Materiais e Métodos

Trinta ratos machos (10 Wistar e 20 UChB) foram divididos em três grupos experimentais: o grupo controle recebeu água *ad libitum*, o grupo alcoolista recebeu etanol diluído a 10^g G.L. por 150 dias e o grupo abstínente recebeu a mesma dieta líquida que o grupo alcoolista ao longo de 120 dias de tratamento e apenas água nos 30 dias subsequentes. Ao final do tratamento, todos os animais foram sacrificados e a glândula de coagulação foi removida e processada para análises estruturais, imunohistoquímicas, para AR e IGF-1R, e estatísticas.

Discussão e Conclusão

Este estudo caracterizou alterações prejudiciais em níveis estrutural e molecular na glândula de coagulação de ratos submetidos ao alcoolismo crônico experimental, e verificou recuperação parcial desses elementos glandulares após a interrupção da ingestão alcoólica.

O álcool e seu metabólito, o acetaldeído, atuam diretamente na gônada masculina, alterando a síntese de testosterona testicular, e também de forma indireta, provocando desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (Van Thiel *et al.*, 1979; Salonen & Huhtaniemi, 1990). Experimentos com diferentes metodologias em relação à dose de álcool (de 6 a 30% v/v) e tempo de exposição à droga (de 60 a 260 dias) demonstraram os efeitos prejudiciais do álcool nas glândulas sexuais acessórias de roedores, como redução no volume celular do epitélio dos lobos ventral e dorsal da próstata e redução da glândula de coagulação (Martinez *et al.*, 1993; Cagnon *et al.*, 1998).

Assim, conclui-se que o álcool comprometeu a organização estrutural do epitélio e do estroma da glândula de coagulação, o que interferiu negativamente na reprodução desses ratos. No grupo abstínente, após a interrupção da dieta alcoólica, tais danos foram menos intensos em comparação ao grupo alcoolista, considerando-se a recuperação tecidual. Além disso, sugere-se que o álcool predispõe a glândula de coagulação a doenças prostáticas e a localização inversa do receptores androgênico e de IGF-1 sinaliza outro importante ponto a ser analisado nas diversas patologias prostáticas, baseando-se na dependência androgênica deste órgão e na capacidade proliferativa deste fator de crescimento.

Resultados

Tabela 1. Média e desvio padrão do ganho de peso corpóreo, das ingestões das dietas líquida e sólida, bem como do peso da glândula de coagulação.

| Variável | Grupos experimentais | | |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Controle | Alcoolista | Abstínente |
| Varição do peso corpóreo (g) | 149.0 ± 28.4 ^a | 126.3 ± 24.0 ^a | 142.3 ± 30.6 ^a |
| Ingestão sólida (g/dia) | 27.4 ± 1.0 ^{a,b} | 25.6 ± 1.9 ^a | 29.2 ± 2.3 ^b |
| Ingestão líquida (ml/dia) | 44.8 ± 4.9 ^{a,b} | 40.6 ± 3.7 ^a | 48.0 ± 3.6 ^b |
| Glândula de coagulação (g) | 0.12 ± 0.02 ^a | 0.11 ± 0.02 ^a | 0.11 ± 0.02 ^a |

a, b: Médias seguidas pela mesma letra não apresentaram diferença significativa (Teste de Tukey, P<0,05).

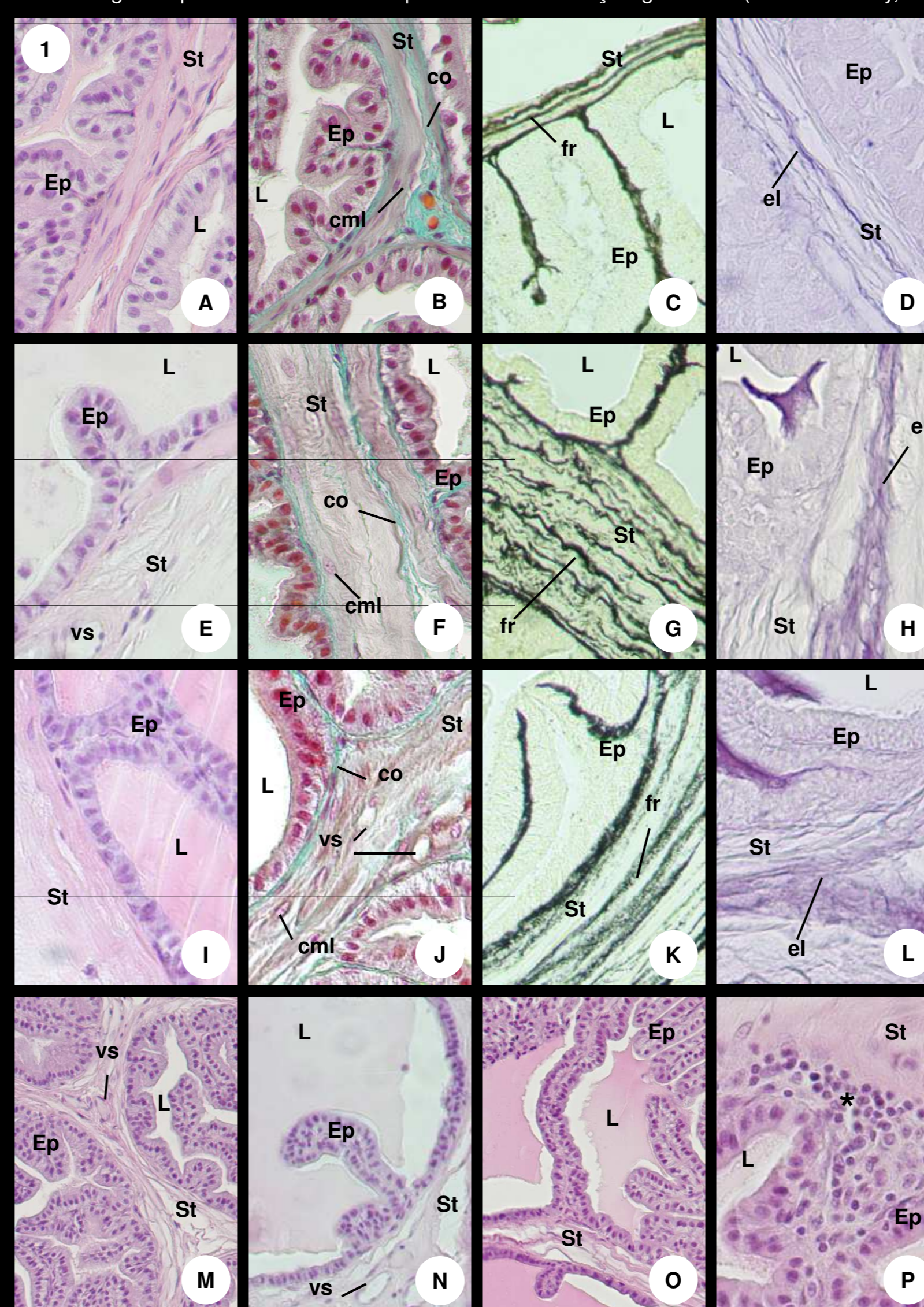


Figura 1. Fotomicrografias da glândula de coagulação dos animais controle (A – D, M), alcoolistas (E – H, N, P) e abstinentes (I – L, O). Grupo controle: (A) Epitélio secretor simples (Ep), constituído de células colunares altas com núcleo central. H&E, x700. (B) Estroma prostático (St) com fina camada de células musculares lisas (cmf) entremeadas por fibras colágenas (co) envolvendo os ácinos glandulares. Tricrômico de Masson, x700. (C) Presença de fibras reticulares (fr) ao redor dos ácinos prostáticos. Prata amoniacal, x700. (D) Fibras elásticas no estroma do órgão. Resorcina-Fusina de Weigert, x700. Grupo alcoolista: (E) Epitélio secretor nitidamente atrofiado, apresentando células cúbicas cujo núcleo ocupa grande porção do citoplasma. Notar a presença de vasos sanguíneos (vs) no estroma. H&E, x700. (F) Hipertrofia do compartimento estromal dos animais alcoolistas, com espessamento da camada de células musculares lisas (cmf) e das fibras colágenas (co). Tricrômico de Masson, x700. (G) Aumento da espessura das fibras reticulares (fr), as quais apresentaram aspecto ondulado. Prata amoniacal, x700. (H) As fibras elásticas (el) do estroma também mostraram-se espessadas. Resorcina-Fusina de Weigert, x700. Grupo abstínente: (I) Região de atrofia epitelial com presença de células epiteliais cúbicas. H&E, x700. (J) Elementos estromais como células musculares lisas (cmf) e fibras colágenas (co) permaneceram aumentados nos animais abstinentes. Notar novamente a presença de vasos sanguíneos (vs). Tricrômico de Masson, x700. (K) A camada de fibras reticulares (fr) envolvendo os ácinos também manteve o espessamento observado no grupo alcoolista. Prata amoniacal, x700. (L) Espessamento das fibras elásticas (el) no estroma (St). Resorcina-Fusina de Weigert, x700. (M) Grande pregueamento da mucosa glandular dos animais controle. H&E, x350. (N) Notar como esse pregueamento torna-se reduzido após a ingestão alcoólica no grupo alcoolista. H&E, x350. (O) Nos animais abstinentes observa-se uma recuperação parcial da mucosa, mas ainda existem áreas atroficas. H&E, x350. (P) Presença de infiltrado de células inflamatórias (asterisco) no estroma glandular de animais alcoolistas. H&E, x350. Ep: epitélio; St: estroma; L: lúmen.

Tabela 2. Intensidade da imunolocalização dos receptores androgênico (AR) e de IGF-1 (IGF-1R).

| Glândula de coagulação | Grupos experimentais | | | | | |
|-----------------------------|----------------------|--------|------------|--------|------------|--------|
| | Controle | | Alcoolista | | Abstínente | |
| | AR | IGF-1R | AR | IGF-1R | AR | IGF-1R |
| Células epiteliais luminais | +++ | - | - | - | - | - |
| Células epiteliais basais | +++ | - | + | - | + | - |
| Estroma | + | ++ | + | +++ | + | +++ |

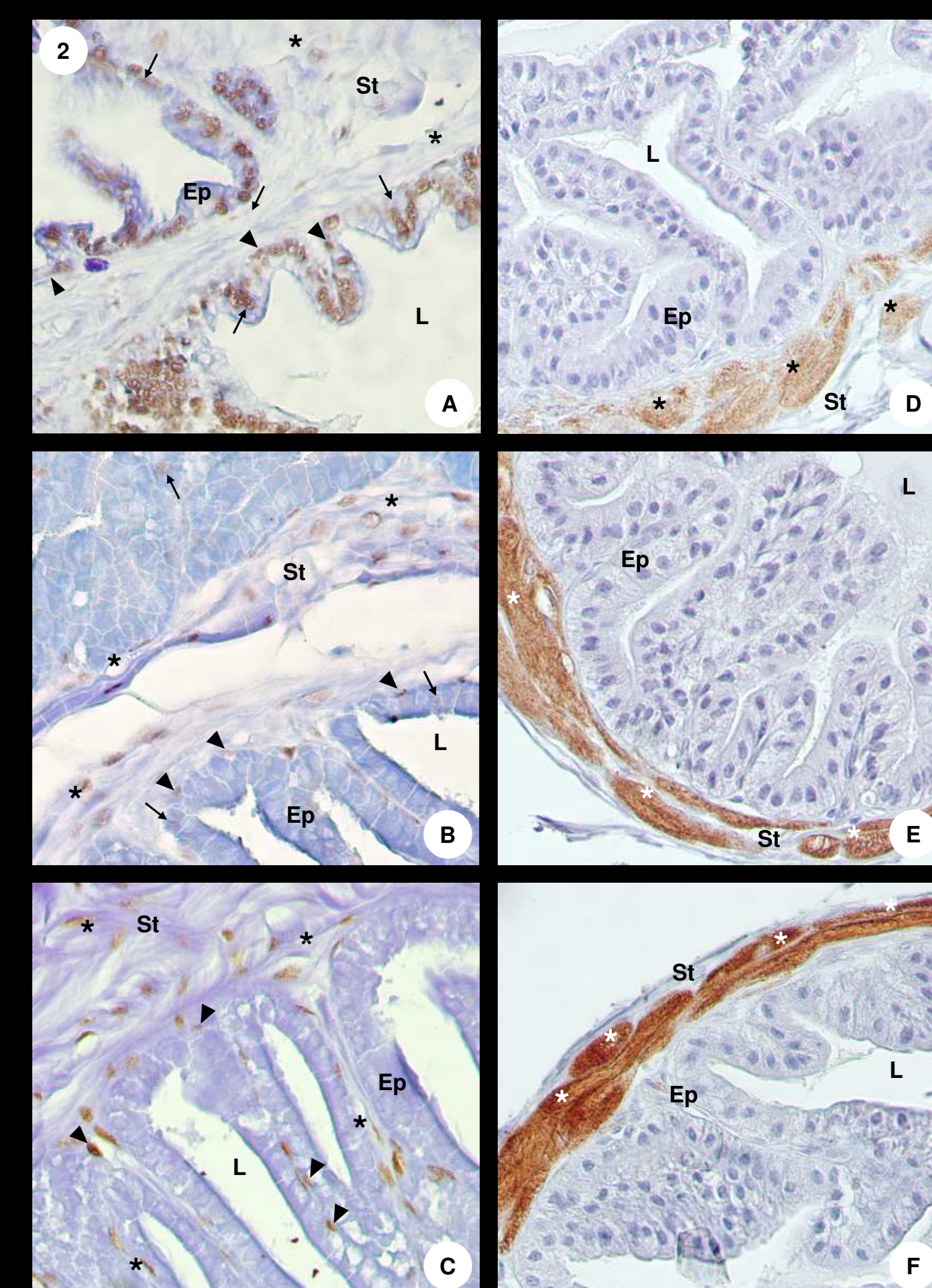


Figura 2. Glândula de coagulação. Imunohistoquímica para o receptor androgênico (AR) (A – C). (A) Grupo controle. Intensa marcação tanto em células epiteliais luminais (setas) quanto basais (cabeças de setas), com menor frequência de marcação em células do estroma (asteriscos), x750. (B) Grupo alcoolista. Marcação fraca para o AR, sendo este predominantemente detectado em células epiteliais basais (cabeças de setas) e no estroma (asteriscos). Também é possível observar pontos esparsos de marcação fraca nas células epiteliais luminais (setas), x750. (C) Grupo abstínente. Análogamente aos animais alcoolistas, foi observada fraca marcação do receptor de andrógeno, sobretudo em células epiteliais basais (cabeças de setas) e no compartimento estromal (asteriscos). Notar que quase não é possível perceber marcação em células epiteliais luminais, x750. Imunohistoquímica para o receptor de IGF-1 (IGF-1R) (D – F). (D) Grupo controle. Marcação moderada, principalmente no estroma glandular (asteriscos), x750. (E) Grupo alcoolista. O IGF-1R mostrou-se intensamente marcado no estroma dos animais alcoolistas (asteriscos), x750. (F) Grupo abstínente. Não houve alteração na marcação de IGF-1R em relação aos animais alcoolistas, sendo que este receptor foi novamente detectado de forma intensa no estroma (asteriscos), x750. Ep: epitélio; St: estroma; L: lúmen.

Referências

- CAGNON, V.H.A., GARCIA, P.J., MARTINEZ, F.E., MARTINEZ, M. & PADOVANI, C.R. 1996. Ultrastructural study of the coagulating gland of Wistar rats submitted to experimental chronic alcohol ingestion. *Prostate* 28(6): 341-346.
- CAGNON, V.H.A., GARCIA, P.J., GUAZZELLI FILHO, J., MARTINEZ, F.E., MELLO JR, W. & MARTINEZ, M. 1998. Ultrastructural study of the lateral lobe of the prostate of Wistar rats submitted to experimental chronic alcohol ingestion. *J Submicrosc Cytol Pathol* 30(1): 77-84.
- CAGNON, V.H.A., TOMAZINI, F.M., GARCIA, P.J., MARTINEZ, M., PADOVANI, C.R. & MARTINEZ, F.E. 2001. Structure and ultrastructure of the ventral prostate of isogenic mice (C57B1/6J) submitted to chronic alcohol ingestion. *Tissue Cell* 33(4): 354-360.
- CÂNDIDO, E.M., CARVALHO, C.A.F., MARTINEZ, F.E. & CAGNON, V.H.A. 2007. Experimental alcoholism and pathogenesis of prostatic diseases in UChB rats. *Cell Biol Int* 31(5): 459-472.
- FÁVARO, W.J. & CAGNON, V.H.A. 2006. Morphometric and morphological features of the ventral prostate in rats submitted to chronic nicotine and alcohol treatment. *Tissue Cell* 38(5): 311-323.
- MARTINEZ, F.E., GARCIA, P.J., PADOVANI, C.R., CAGNON, V.H.A. & MARTINEZ, M. 1993. Ultrastructural study of the ventral lobe of the prostate of rats submitted to experimental chronic alcoholism. *Prostate* 22(4): 317-324.
- MARTINEZ, F.E., GARCIA, P.J., PADOVANI, C.R., CAGNON, V.H.A. & MARTINEZ, M. 1997. A morphometric ultrastructural study of the seminal vesicle of rats submitted to experimental chronic alcoholism. *J Submicrosc Cytol Pathol* 29(4): 537-542.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2006. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso em: 30 de outubro de 2007.
- SALONEN, I. & HUHTANIEMI, I. 1990. Effects of chronic ethanol diet on pituitary-testicular function of the rat. *Biol Reprod* 42: 55-62.
- VAN THIEL, D.H., GAVALER, J.S., COBB, C.F., SHERINS, R.J. & LESTER, R. 1979. Alcohol-induced testicular atrophy in the adult male rat. *Endocrinology* 105(4): 888-895.