

# RESSALVA

Atendendo solicitação da autora,  
o texto completo desta tese será  
disponibilizado somente a partir  
de 14/04/2027



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
Câmpus de São José do Rio Preto

**CAROLINA MARQUES BEDOLO**

**SUPLEMENTAÇÃO DE SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA-S)  
EM GERBILOS VELHOS: REPERCUSSÕES MORFOFUNCIONAIS NA  
PRÓSTATA DE MACHOS E FÊMEAS E ADRENAL**

São José do Rio Preto

2025

**CAROLINA MARQUES BEDOLO**

**SUPLEMENTAÇÃO DE SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA-S)  
EM GERBILOS VELHOS: REPERCUSSÕES MORFOFUNCIONAIS NA  
PRÓSTATA DE MACHOS E FÊMEAS E ADRENAL**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto para obtenção do título de Doutor(a) em Biociências.

Área de Concentração: Biologia Estrutural e Funcional

Orientador(a): Prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga

Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Ellen Cristina Rivas Leonel

São José do Rio Preto

2025

B412s

Bedolo, Carolina Marques

Suplementação de Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-S) em gerbilos velhos: repercussões morfofuncionais na próstata de machos e fêmeas e adrenal / Carolina Marques Bedolo. -- São José do Rio Preto, 2025  
108 f.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Orientador: Sebastião Roberto Taboga

Coorientadora: Ellen Cristina Rivas Leonel

1. Gerbilo da Mongólia. 2. DHEA-S. 3. Próstata masculina. 4. Próstata feminina. 5. Glândula adrenal. I. Título.

## **IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA**

O envelhecimento populacional é um fenômeno global que ocorre devido ao aumento da expectativa de vida e à redução das taxas de natalidade. Isso significa que uma proporção maior da população está atingindo idades avançadas, o que traz diversos desafios e oportunidades para a sociedade.

Esse fenômeno é especialmente relevante em países como o Brasil, onde a população idosa vem crescendo rapidamente. Portanto, investir em pesquisas, políticas públicas e estratégias de envelhecimento ativo é fundamental para garantir uma melhor qualidade de vida para essa parcela da população, além de promover o bem-estar social de forma geral. A pesquisa realizada, que investigou a suplementação de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) em gerbilos idosos, possui um impacto social significativo, pois busca contribuir para a melhoria da qualidade de vida durante o envelhecimento. Os gerbilos da Mongólia foram utilizados como modelo experimental, devido às semelhanças com os humanos nesse processo de envelhecimento, tornando-os uma ferramenta valiosa para estudos comparativos. Ao compreender como a DHEA pode ajudar a promover um envelhecimento mais saudável, essa pesquisa pode abrir caminhos para o desenvolvimento de tratamentos e estratégias que beneficiem a saúde e o bem-estar da população idosa. Dessa forma, ela tem potencial para influenciar positivamente a saúde pública, promovendo uma velhice mais ativa, saudável e com maior qualidade de vida para muitas pessoas.

## **POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH**

Population aging is a global phenomenon that occurs due to increased life expectancy and reduced birth rates. This means that a larger proportion of the population is reaching advanced ages, which brings various challenges and opportunities for society.

This phenomenon is especially relevant in countries like Brazil, where the elderly population is growing rapidly. Therefore, investing in research, public policies, and strategies for active aging is essential to ensure a better quality of life for this segment of the population, as well as to promote overall social well-being. The research conducted, which investigated the supplementation of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA) in elderly gerbils, has a significant social impact as it aims to contribute to improving quality of life during aging. Mongolian gerbils were used as an experimental model due to their similarities to humans in the aging process, making them a valuable tool for comparative studies. By understanding how DHEA can help promote healthier aging, this research can open pathways for the development of treatments and strategies that benefit the health and well-being of the elderly population. In this way, it has the potential to positively influence public health, promoting a more active, healthy, and higher-quality life for many people.

**CAROLINA MARQUES BEDOLO**

**SUPLEMENTAÇÃO DE SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA-S)  
EM GERBILOS VELHOS: REPERCUSSÕES MORFOFUNCIONAIS NA  
PRÓSTATA DE MACHOS E FÊMEAS E ADRENAL**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, para obtenção do título de Doutor(a) em Biociências.

Área de Concentração: Biologia Estrutural e Funcional

Data da defesa: 14/04/2025

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Sebastião Roberto taboga  
UNESP – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – São José do Rio Preto

---

Prof(a). Dr(a). Rejane Maira Góes  
UNESP – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – São José do Rio Preto

---

Prof(a). Dr(a). Marília de Freitas Calmom  
UNESP – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – São José do Rio Preto

---

Prof. Dr. Ricardo Alexandre Fochi  
UNIRP - Centro Universitário de Rio Preto

---

Prof. Dr. Rodrigo Zieri  
UNIRP - Centro Universitário de Rio Preto

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha filha Elis por me apoiar em todos os momentos da minha  
jornada acadêmica.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais João Luiz e Maria Aparecida por acreditarem no meu potencial e me apoiarem no trajeto acadêmico desde 1995 quando fiz minha primeira graduação.

À minha irmã Cecília por ouvir, pacientemente, todos os achados científicos do meu mestrado e agora doutorado. Além disso, sendo ela analista de sistemas, agradeço por me salvar dos apuros com o computador ao longo desses anos.

À minha filha Elis que sempre me apoiou em todas as loucuras da vida acadêmica: domingos no biotério, atrasos para nossos encontros devido as imunohistoquímicas, viagens canceladas para me dedicar aos experimentos e por entender meu amor pela pesquisa.

Ao meu marido Paulo, por compreender as noites que não passamos juntos devido as intermináveis contagens de células.

Ao meu orientador, prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga, pelos ensinamentos, pela paciência e pelas oportunidades que me proporcionou ao longo desses anos. Sem ele nada seria possível.

À minha coorientadora prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ellen Cristina Rivas Leonel que voou longe, mas confiou na minha capacidade de aprender e realizar os projetos elaborados desde a Iniciação Científica, passando pelo Mestrado e Doutorado.

À prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvana Gisele Pegorin de Campos pela paciência e perseverança por todos esses anos transmitindo seu conhecimento e apoio em todos meus projetos.

À prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Simone Leite Vilamaior pelos ensinamentos e colaborações ao longo dessa jornada acadêmica.

À prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rejane Maira Góes por abrir as portas do Laboratório de Histofisiologia da Reprodução e Desregulação Endócrina para que pudesse terminar certas etapas de meu experimento.

À banca examinadora da qualificação, prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marília de Freitas Calmon e prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Cristina Alcantara dos Santos pelo tempo disponibilizado para a apresentação e as considerações sobre o projeto.

Aos titulares e suplentes da banca examinadora da defesa da tese, prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marília de Freitas Calmon, prof. Dr. Rodrigo Zieri, prof. Dr. Ricardo Alexandre Fochi, prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rejane Maria Góes, prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Flávia Cristina Rodrigues Lisoni, prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Cláudia Polli Lopes, prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Cristina Alcantara dos Santos, pela disponibilidade para participar

do exame de defesa da tese, pela dedicação a leitura e colaboração para o enriquecimento da tese.

À minha coorientanda, Isabella Carolina Cozim, por aceitar o desafio da Iniciação Científica, onde caminhamos juntas na realização desta etapa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, ao IBILCE e à Secretaria de Pós Graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Ao amigo Luiz Henrique Alves Guerra pela amizade além da pós-graduação, pelos puxões de orelha, pelos ensinamentos e pelas sessões de psicanálise compartilhadas por aí.

Ao amigo Gustavo Amaro pelo companheirismo, apoio e ensinamentos desde a prova de proficiência para o Mestrado.

Aos amigos do Laboratório de Microscopia e Microanálise Simone Jacovaci Coletta, Vitor Grigio e Stella Bicalho pela amizade, pela ajuda no momento de sufoco e por tornar os dias de trabalho mais leves.

Aos colegas do laboratório pelo apoio, cooperação e colaboração durante estes anos.

Ao técnico do Laboratório de Microscopia e Microanálise, Luiz Roberto Fallerios Junior, pela colaboração em várias etapas do trabalho, pela amizade e alegria de todos os dias de laboratório.

À minha prima Suzi Marques Spatti Cavalari, pesquisadora e professora, pela inspiração que me trouxe ao longo dos anos.

Às minhas primas Beatriz e Débora e minha tia Lucila que sempre torceram por mim em todas as etapas da pós-graduação.

Agradeço à todas as críticas recebidas por buscar a pós-graduação aos 40 anos, pois me tornaram mais resiliente e persistente.

Assim, agradeço a todos que puderam contribuir de alguma forma, direta ou indiretamente, para a conclusão deste trabalho.

## EPÍGRAFE

“A resposta certa, não importa nada: o essencial é que as perguntas estejam certas”.  
(Quintana, 1973).

## RESUMO

A próstata é uma glândula responsiva a hormônios esteroides e sensível ao envelhecimento e consequente alterações hormonais. Em algumas espécies, inclusive nos seres humanos, a fêmea apresenta próstata homóloga a próstata ventral dos machos. Durante o envelhecimento, hormônios precursores esteroidais sintetizados nas glândulas adrenais como Dehidroepiandrosterona (DHEA) e Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-S) desempenham um papel importante na homeostase de glândulas como a próstata. Por volta dos 30 anos, a síntese destes precursores esteroidais diminuem dando início a adrenopausa. Este fenômeno contribui principalmente para a menopausa precoce em mulheres, pois altos níveis androgênicos em mulheres são dependentes da síntese de hormônios da glândula adrenal. A fim de evitar a menopausa precoce, mulheres buscam a reposição hormonal através da suplementação de DHEA-S. Contudo, os estudos com a suplementação de DHEA-S e seus efeitos morfofuncionais sobre as glândulas adrenais e próstata de machos e fêmeas são escassos. Sendo assim, a fim de investigar as consequências do uso deste precursor esteroide, este estudo analisou os efeitos da suplementação de gerbilos velhos com DHEA-S sobre a próstata ventral de machos e próstata de fêmeas e de gerbilos fêmeas velhas sobre adrenal. Para isto foram utilizados gerbilos (*Meriones unguiculatus*) machos (N=10) e fêmeas (N=10 para próstatas e N=10 para adrenais) com 18 meses divididos em dois grupos: grupo controle: animais não receberam nenhum tratamento e grupo DHEA-S: animais receberam 60mg/kg de DHEA-S uma vez por semana durante 5 semanas via subcutânea. Foram realizadas análises morfológicas, morfométricas, estereológicas, imunohistoquímicas e hormonais. Nas adrenais, a suplementação de DHEA-S nas fêmeas demonstrou um feedback negativo no córtex adrenal, afetando a morfologia e a funcionalidade da glândula. Além disso, não houve um efeito reverso no envelhecimento da glândula. Já nas próstatas dos machos houve aumento de receptores de andrógeno (AR) e 5 $\alpha$ -redutase (5 $\alpha$ -RED) no grupo tratado. A suplementação de DHEA-S aumentou a atividade secretora nas próstatas das fêmeas, com grânulos eosinofílicos presentes no epitélio secretor. Ainda nas próstatas das fêmeas, a frequência de células epiteliais estrogênicas, receptores de estrógeno beta (ER- $\beta$ ) positivas foi mais elevada em relação aos machos. A frequência de receptores de estrógeno alfa (ER- $\alpha$ ) não se alterou entre os sexos e diminuiu nas fêmeas tratadas com DHEA-S. Além disso, o acúmulo de lipofuscina foi mais acentuado nas próstatas das fêmeas após tratamento com DHEA-S. Diante destes dados, a suplementação de DHEA-S revelou a heterogeneidade das respostas no envelhecimento, no órgão alvo e entre sexos.

**Palavras-chave:** DHEA-S; envelhecimento; próstata masculina; próstata feminina; glândulas adrenais; gerbilo da Mongólia.

## ABSTRACT

The prostate is a gland that responds to steroid hormones and is sensitive to ageing and consequent hormonal changes. In some species, including humans, the female prostate is homologous to the ventral prostate of males. During aging, steroidal precursor hormones synthesized in the adrenal glands such as Dehydroepiandrosterone (DHEA) and Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEA-S) play an important role in the homeostasis of glands such as the prostate. Around the age of 30, the synthesis of these steroidal precursors decreases and the adrenopause begins. This phenomenon contributes mainly to early menopause in women, as high androgen levels in women are dependent on the synthesis of hormones from the adrenal gland. In order to avoid early menopause, women seek hormone replacement through DHEA-S supplementation. However, studies on DHEA-S supplementation and its morphofunctional effects on the adrenal glands and prostate of males and females are scarce. Therefore, in order to investigate the consequences of using this steroid precursor, this study analyzed the effects of supplementing old gerbils with DHEA-S on the ventral prostate of males and prostate of females and old female gerbils on the adrenal gland. For this purpose, 18-month-old male (N=10) and female (N=10 for prostate and N=10 for adrenal) gerbils (*Meriones unguiculatus*) were divided into two groups: control group: animals received no treatment and DHEA-S group: animals received 60mg/kg of DHEA-S once a week for 5 weeks subcutaneously. Morphological, morphometric, stereological, immunohistochemical and hormonal analyses were carried out. In the adrenals, DHEA-S supplementation in females showed a negative feedback on the adrenal cortex, affecting the morphology and functionality of the gland. Furthermore, there was no reverse effect on the ageing of the gland. In the prostates of males, there was an increase in androgen receptors (AR) and 5 $\alpha$ -reductase (5 $\alpha$ -RED) in the treated group. DHEA-S supplementation increased secretory activity in female prostates, with eosinophilic granules present in the secretory epithelium. Also in the prostates of females, the frequency of estrogen receptor beta (ER- $\beta$ ) positive epithelial cells was higher compared to males. The frequency of estrogen receptor alpha (ER- $\alpha$ ) did not change between the sexes and decreased in females treated with DHEA-S. In addition, the accumulation of lipofuscin was more pronounced in the prostates of females after treatment with DHEA-S. These data therefore DHEA-S supplementation revealed the heterogeneity of responses in aging, in the target organ and between sexes.

**Keywords:** DHEA-S; ageing; male prostate; female prostate; adrenal; Mongolian gerbil.

## LISTA DE FIGURAS

### Introdução

Figura 1: Esquema de próstata humana	19
Figura 2: Esquema de próstata de roedor	20
Figura 3: Tipos celulares da próstata	21
Figura 4: Próstata feminina com base em ressonância magnética	22
Figura 5: Esquema lateral (A) e dorsal (B) da próstata de macho de gerbilo	24
Figura 6: Epitélio e estroma muscular de próstata de gerbilo	25
Figura 7: Esquema dos compartimentos prostáticos do gerbilo	27
Figura 8: Esquema representativo das 2 regiões da glândula adrenal	28
Figura 9: Esquema de córtex adrenal de humanos dividido em zonas	29
Figura 10: Esquema da glândula adrenal de gerbilo da Mongólia	30
Figura 11: Esquema da zona fetal e zona definitiva na glândula adrenal	31
Figura 12: Esquema da síntese de DHEA e DHEA-S e enzimas esteroideogênicas	33
Figura 13: Esquema da conversão de DHEA e DHEA-S em testosterona e estrógeno nos tecidos periféricos	35
Figura 14: Esquema da conversão da DHEA e DHEA-S nos tecidos periféricos	37

### Artigo 1

Figura 1: Efeitos do DHEA-S na morfologia e acúmulo de grânulos de lipofuscina no córtex da adrenal.	61
Figura 2: Efeitos do DHEA-S da proliferação e morte celular no córtex adrenal	62
Figura 3: Efeitos do DHEA-S dos receptores hormonais no córtex adrenal	62
Figura 4: Efeitos do DHEA-S nas enzimas esteroideogênicas no córtex adrenal	63
Figura 5: Resumo das principais alterações promovidas pela suplementação do DHEA-S no córtex da adrenal	64

### Artigo 2

Graphical abstract	69
--------------------	----

Figura 1: Próstata de machos e fêmeas de gerbilos da Mongólia. Grupo controle macho (CM), grupo tratado machos com DHEA-S. Grupo controle fêmeas (CF) e grupo tratado fêmeas com DHEA-S (DF). 92

Figura 2: Imunohistoquímica para receptor de andrógeno (AR), receptor de estrógeno alfa (ER- $\alpha$ ) e receptor de estrógeno beta (ER- $\beta$ ) em próstata de gerbilos da Mongólia 93

Figura 3: Imunohistoquímica para 5 $\alpha$ -redutase em próstata (epitélio e camada muscular lisa) de gerbilos da Mongólia. 94

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

Tabela 1: Descrições dos anticorpos e protocolos utilizados na imuno-histoquímica	64
Tabela 2: Dados hormonais e biométricos	66

### Artigo 2

Tabela 1: Parâmetros biométricos, estereológicos, morfométricos e endócrinos de gerbilos da Mongólia	95
Tabela 2: Dados hormonais e biométricos	96

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17 $\beta$ HSD	17 $\beta$ hidroesteroide desidrogenase
3 $\beta$ HSD	3 $\beta$ hidroesteroide desidrogenase
ACTH	Hormônio pituitário adrenocorticotrófico
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AR	Receptor de andrógeno
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEA-S	Sulfato de dehidroepiandrosterona
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECM-1	Proteína 1 da matriz extracelular
ER- $\alpha$	Receptor de estrógeno alfa
ER- $\beta$	Receptor de estrógeno beta
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HPB	Hiperplasia prostática benigna
Hs578T	Linhagem celular derivada de câncer de mama
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
NMDA	N-metil D-aspartato
OATP-1A2	<i>Organic Anion Transporter Polypeptide</i>
P450aro	Aromatase P450
P450scc	<i>Cholesterol side chain clearance</i>
PIN	Neoplasia intraepitelial prostática
PSA	Antígeno prostático específico
PSAP	Fosfatase ácida prostática específica
SF-1	Fator de transcrição esteroideogênico-1
SOAT	<i>Solute Carrier Organic</i>
SOP	Síndrome do Ovário Policístico
SR-B1	Receptor de esteroide tipo B1
StAR	<i>Steroidogenic Acute Regulatory Protein</i>
SULTA21	Enzima citosólica sulfotransferase
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
Zn <sup>2+</sup>	Zinco

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	19
1.1. PRÓSTATA	19
1.1.1. Próstata masculina	19
1.1.2. Próstata feminina	21
1.2. GERBILO DA MONGÓLIA	23
1.3. ENVELHECIMENTO DA PRÓSTATA DE MACHOS E FÊMEAS	25
1.4. GLÂNDULA ADRENAL	27
1.4.1 Organogênese e envelhecimento da glândula adrenal	28
1.5. DHEA e DHEA-S	32
1.5.1. Biossíntese de DHEA E DHEA-S (precursores e enzimas esteroideogênicas)	34
1.5.2. Efeitos terapêuticos	37
1.5.3. Contraindicação	39
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	40
<b>3. OBJETIVOS</b>	41
3.1. OBJETIVO GERAL	41
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
<b>4. DEHYDROEPIANDROSTERONE SULPHATE (DHEAS) SUPPLEMENTATION IMPACTS ADRENAL CORTEX MORPHOPHYSIOLOGY OF AGED FEMALE GERBIL</b>	42
<b>5. HORMONE THERAPY AND AGING: DHEAS EFFECTS ON MALE AND FEMALE MONGOLIAN GERBIL PROSTATE</b>	67
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO</b>	97
<b>REFERÊNCIAS</b>	98

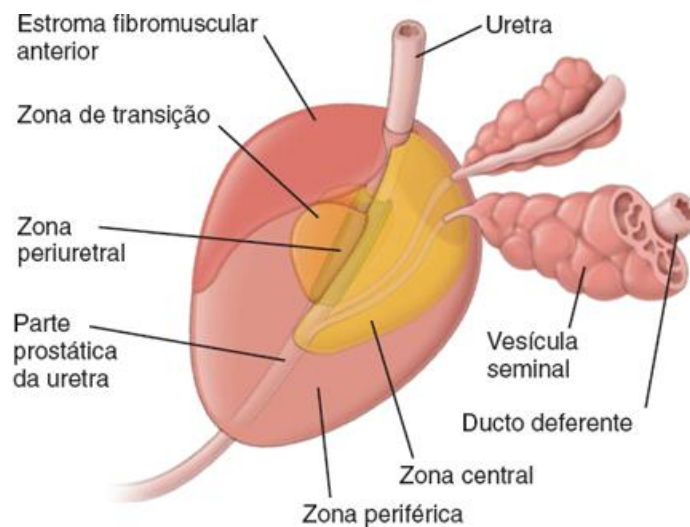
## 1.INTRODUÇÃO

### 1.1. PRÓSTATA

#### 1.1.1. Próstata masculina

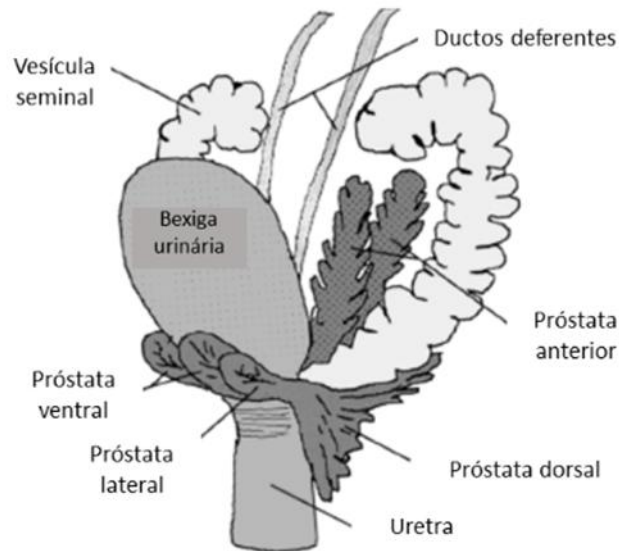
A próstata é uma glândula que compõe o sistema reprodutor dos mamíferos. É a maior glândula sexual acessória do sistema reprodutor masculino (ROSS; PAWLINA, 2021). A principal função prostática é secretar um fluido levemente alcalino (pH 7,29) que contribui para a formação do líquido seminal, sendo este fluido enriquecido em  $Zn^{2+}$ , citrato e calicreínas (VERZE; CAI; LORENZETTI, 2016). A glândula está localizada na pélvis, abaixo da bexiga, onde circunda a parte prostática da uretra (Fig. 1) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

No tecido prostático humano as glândulas são classificadas como túbulacinares, com um epitélio cúbico simples, e apresentam estroma fibromuscular. São subdivididas em zona central, zona de transição e zona periférica. É importante enfatizar que hormônios sexuais tais como testosterona e andrógenos produzidos pela adrenal influenciam a fisiologia geral da próstata (ROSS; PAWLINA, 2021).



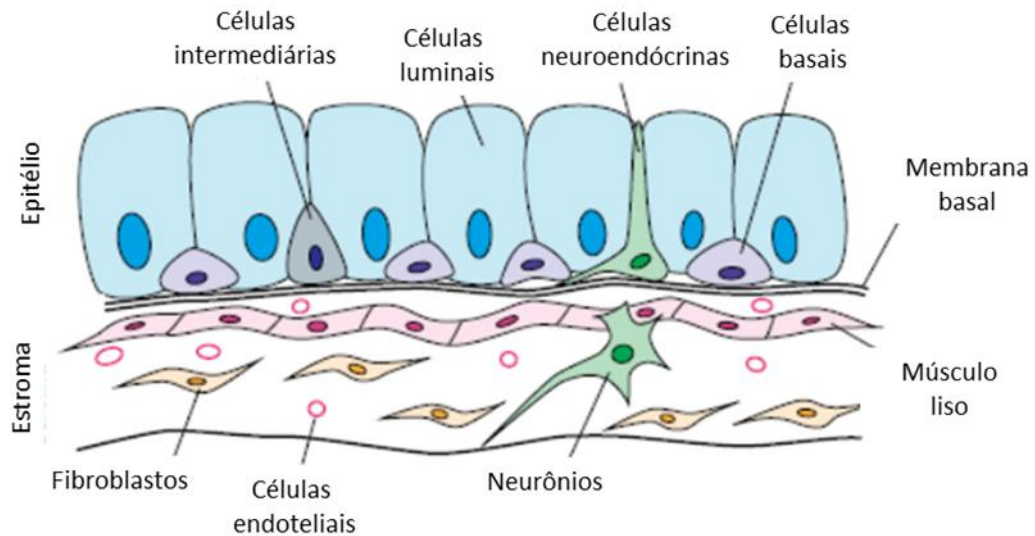
**Figura 1:** Esquema da próstata humana: este desenho ilustra a localização relativa, com base nas cores, das quatro zonas da próstata e o estroma fibromuscular anterior da glândula. Fonte: adaptada de (ROSS; PAWLINA, 2021).

Diferente dos humanos, nos roedores a próstata é descrita como complexo prostático multilobular sendo subdividida em próstata anterior, dorsal, ventral e lateral (Fig. 2), com morfologia e funcionalidade distintas (LEE et al., 1990).



**Figura 2:** Esquema da próstata de roedor (vista lateral). Fonte: adaptado de (TOIVANEN; SHEN, 2017a).

Assim como a porção acinar da próstata nos roedores, os ductos também são responsáveis por secretar o fluido prostático. A secreção é sintetizada no epitélio que se diferencia em 4 tipos de células: basais, secretoras, intermediárias e neuroendócrinas (AARON; FRANCO; HAYWARD, 2016; BIANCHI-FRIAS et al., 2010). Os ductos prostáticos estão envolvidos por uma camada de células musculares lisas, fibroblastos, células do sistema imune, células endoteliais e células nervosas (KASSEN et al., 1996) que compõem o estroma muscular. A membrana basal é uma estrutura que divide o epitélio do estroma (Fig. 3).



**Figura 3:** Esquema dos tipos celulares da próstata humana. Fonte: adaptado de (TOIVANEN; SHEN, 2017a).

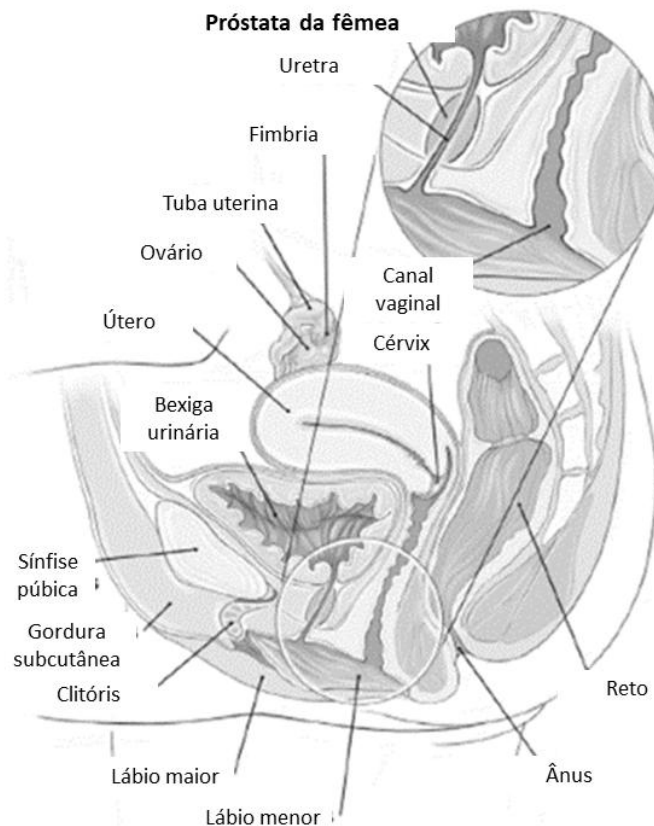
A homeostase prostática depende da interação entre epitélio e estroma. Desde a embriogênese, passando pela fase adulta, e posteriormente envelhecimento, os receptores hormonais de andrógeno e estrógeno, através de mecanismos de sinalização parácrina e autócrina (RISBRIDGER; ELLEM; MCPHERSON, 2007) desempenham papel fundamental na manutenção do tecido prostático (CUNHA, 2008; CUNHA; BASKIN, 2017; TOIVANEN; SHEN, 2017). Uma vez que haja um desequilíbrio entre esses hormônios, seja por alterações nos receptores ou mesmo em seus níveis séricos ocasionados pelo envelhecimento, a homeostase prostática será comprometida (PRINS et al., 1996, 2006).

### 1.1.2. Próstata feminina

Estudos demonstraram que a próstata não é uma glândula exclusiva dos machos. Ela está presente em mulheres (COSTA; CURY; CUSTÓDIO, 2016; MOALEM; REIDENBERG, 2009; MUTO et al., 2017; WIMPISSINGER; TSCHERNEY; STACKL, 2009; ZAVIAČIČ; ABLIN, 2000a) e roedores como os Gerbilos da Mongólia (*Meriones unguiculatus*) (SANTOS E TABOGA, 2006). Entre os roedores, a próstata feminina é frequentemente encontrada em vários gêneros e famílias, o que não ocorre em outras ordens de mamíferos. Dentro da família Muridae, esta glândula já foi observada nas fêmeas do rato *Rattus norvegicus*, *Rattus rattus*, *Meriones libicus*, *Arvicanthis niloticus* e em ratos da linhagem Brown-Norway (*Rattus*

*norvegicus*), com disposição uni ou bilateral (SATO; MORI; FURUHAMA, 2001; SHEHATA, 1980).

Em 1672, a próstata feminina foi descrita pela primeira vez pelo médico e anatomista Reinier De Graaf (BIANCARDI et al., 2017) como um conjunto de glândulas e ductos ao redor da uretra. A próstata feminina de De Graaf foi renomeada pelo ginecologista americano no século XIX, Alexander Johnston Chlamers Skene, como a glândula de Skene (SPERT, H., 1956). Em 2001, o Comitê Federativo de Terminologia Anatômica renomeou a glândula de Skene de volta ao termo original, próstata feminina (MOALEM; REIDENBERG, 2009). A próstata feminina (Fig. 4) difere anatomicamente da próstata masculina. No homem, a próstata envolve a uretra e é envolta em uma cápsula. Na mulher, é difusa e não pode ser observada macroscopicamente (ZAVIACIČ, 1985). Histologicamente, a próstata feminina tem mais ductos que glândulas, que se apresentam em grupos ou isoladas. São compostas por células basais e secretoras. As células secretoras podem ser cilíndricas ou colunares e cúbicas (ZAVIACIČ, 1985).



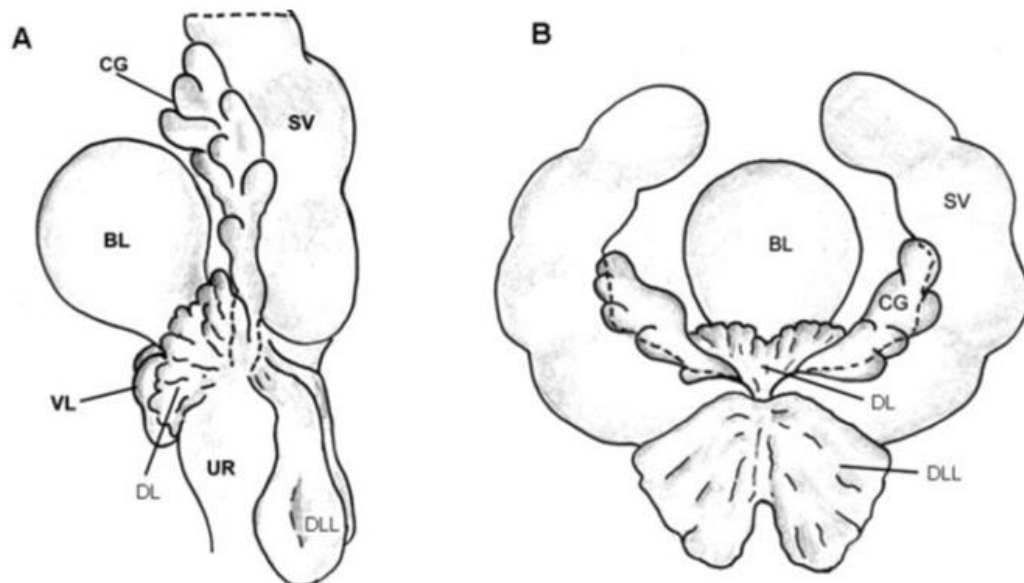
**Figura 4:** Pelve feminina em posição sagital, com base na ressonância magnética. Fonte: adaptado de (MOALEM; REIDENBERG, 2009; WIMPISSINGER; TSCHERNEY; STACKL, 2009).

Pesquisas indicam homologia entre a próstata feminina e masculina, pois a próstata feminina produz fosfatase ácida prostática específica (PSAP) e o antígeno prostático específico (PSA) (ZAVIAČIČ, 1985; ZAVIAČIČ; ABLIN, 2000b). Além disso, a próstata feminina é suscetível às lesões benignas e malignas (COSTA; CURY; CUSTÓDIO, 2016; MUTO et al., 2017), similares às encontradas nas próstatas masculina, principalmente na senescência (ZANATELLI et al., 2017).

## 1.2. GERBILO DA MONGÓLIA

O Gerbilo da Mongólia (*Meriones unguiculatus*) pertence à família Muridae e subfamília Gerbilinae. É um roedor de origem desértica e de simples manutenção em cativeiro, quase sem odor, com comportamento monogâmico e mecanismos fisiológicos de conservação da água corporal (PINHEIRO et al., 2003). Atualmente, este animal é utilizado em estudos fisiológicos e farmacológicos, bem como microbiologia e parasitologia. Ademais, estes animais estão sendo empregados no estudo da carcinogênese em diferentes órgãos e sistemas (CAMPOS et al., 2008; GUERRA et al., 2024; LEONEL et al., 2020; RUIZ et al., 2021; SANCHES et al., 2020; SANTOS; TABOGA, 2006; ZUCÃO et al., 2024), pois apresentam propensão natural para desenvolver lesões proliferativas espontâneas, especialmente em órgãos que respondam a esteroides (RUIZ et al., 2023).

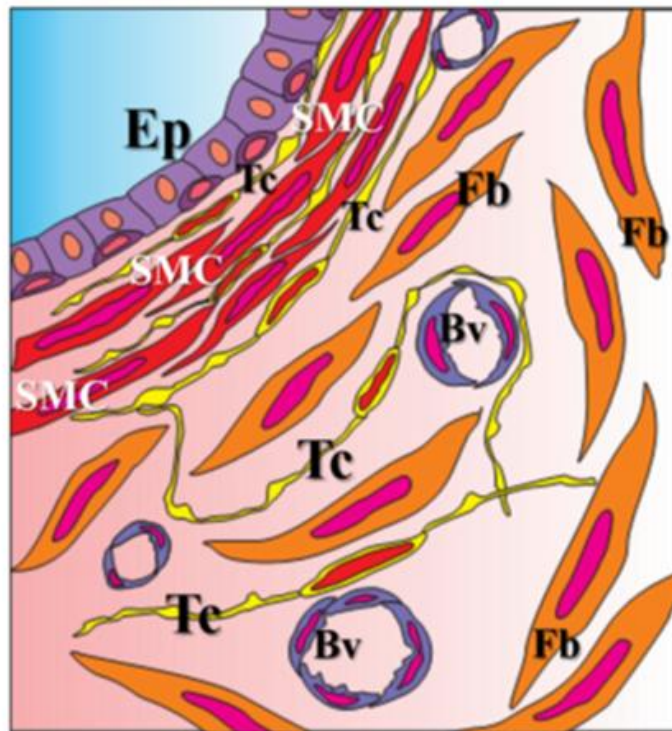
A próstata do gerbilo macho é composta pelos lobos: dorsal, ventral, dorsolateral, anterior ou glândula coaguladora (Fig. 5).



**Figura 5:** Esquema lateral (A) e dorsal (B) da próstata de macho de gerbilo. CG: glândula coaguladora; BL: bexiga urinária; VL: lobo ventral; DL: lobo dorsal; UR: uretra; DLL: lobo dorsolateral; SV: vesícula seminal. Fonte adaptada de (ROCHEL et al., 2007).

Embora a próstata seja formada por 3 lobos distintos histologicamente, as pesquisas se concentram no lobo ventral. O maior interesse pelos estudos em lobos ventrais de gerbilo ocorre devido à alta responsividade da glândula pelos hormônios andrógenos e a incidência de lesões como hiperplasia e neoplasia (CAMPOS et al., 2008; CORRADI et al., 2009; SHAPPELL et al., 2004). Não há um consenso quanto a homologia dos lobos prostáticos do gerbilo em relação as zonas prostáticas do homem (ROCHEL et al., 2007).

Histologicamente, o lobo ventral no gerbilo adulto, é composto por ácinos e ductos rodeados por camadas de músculos lisos, fibroblastos, vasos sanguíneos e telócitos que constituem o estroma muscular (Fig. 6) (SANCHES et al., 2016). O epitélio é simples e pode variar entre cúbico e prismático, com células basais e secretoras, que secretam o líquido seminal no compartimento luminal (PEGORIN DE CAMPOS et al., 2006).



**Figura 6:** Desenho esquemático representando epitélio e estroma muscular de próstata de gerbilo macho. Ep: Epitélio; SMC: camada de músculo liso; Tc: telócitos; Fb; fibroblastos; Bv: vasos sanguíneos. Fonte: adaptado de (SANCHES et al., 2016).

Em gerbilos fêmeas, a próstata é uma glândula parauretral, constituída por um conjunto de glândulas e ductos inseridos no estroma fibromuscular. O epitélio alveolar é diferenciado e consiste em células basais, células intermediárias e células secretoras. As células secretoras são mais numerosas e secretam glicoproteínas. As células basais mantêm as células secretoras e são responsáveis pela renovação do alvéolo. O estroma muscular é rico em fibras elásticas e colágeno, que estão intimamente associados as células musculares lisas e fibroblastos (DOS SANTOS et al., 2003).

### 1.3. ENVELHECIMENTO DA PRÓSTATA DE MACHOS E FÊMEAS

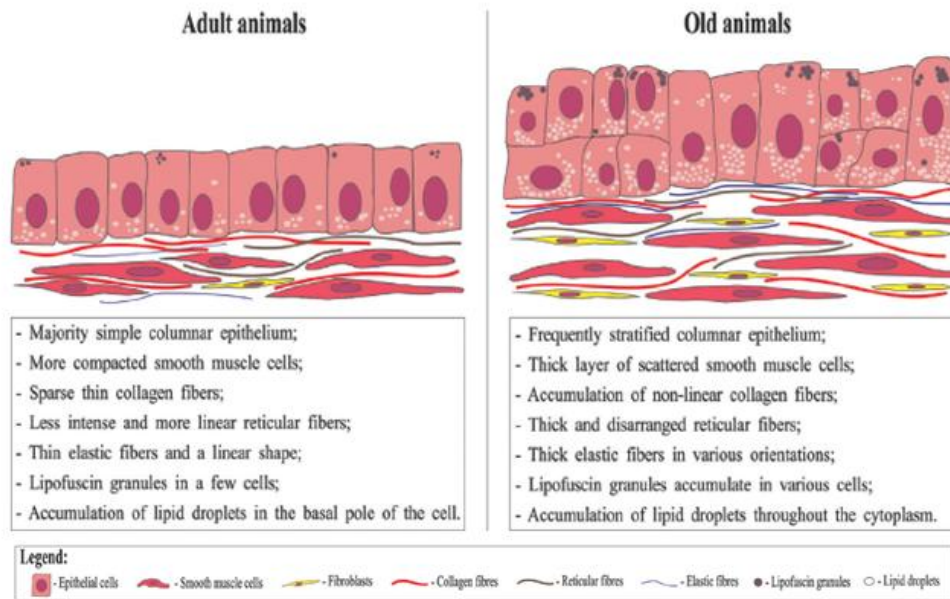
Na maioria das espécies, a próstata é sensível as alterações fisiológicas que ocorrem ao longo do envelhecimento. O envelhecimento promove uma série de patologias degenerativas que se caracterizam por distúrbios na morfologia do tecido ou função celular. Além disso, o envelhecimento também promove algumas patologias clássicas, como hiperplasia benigna prostática (HBP) e neoplasia intraepitelial prostática (PIN) (CAMPISI, 2013). Assim como a organogênese da próstata, o envelhecimento prostático é um processo complexo, que envolve

a deterioração entre a homeostase de processos fisiológicos, celulares, moleculares e refletem na morfologia da glândula (Fig. 7), causando aumento da prevalência de neoplasias e outras doenças (BIANCHI-FRIAS et al., 2010).

O microambiente tecidual desempenha um papel importante na produção de fatores autócrinos e parácrinos, bem como moléculas estruturais que mantêm a homeostase prostática (BHOWMICK et al., 2004). As interações recíprocas entre epitélio e estroma, essenciais na organogênese, também são importantes para manter as funções da próstata no envelhecimento. O envelhecimento prostático promove desarranjo nas células musculares lisas, fibras de colágeno abundantes (Fig. 7) e desorganizadas e infiltrados inflamatórios significativamente aumentados compostos por macrófagos, células T e células B (BIANCHI-FRIAS et al., 2010).

Em ratos velhos, foi demonstrado que há aumento da proliferação em áreas específicas da próstata juntamente com uma taxa reduzida de apoptose (GONZAGA et al., 2017). Isso ocorre devido a presença de baixos indutores pró-apoptóticos como Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) e os receptores de estrógeno beta (ER- $\beta$ ) que promovem a manutenção da homeostase prostática (IMAMOV et al., 2004).

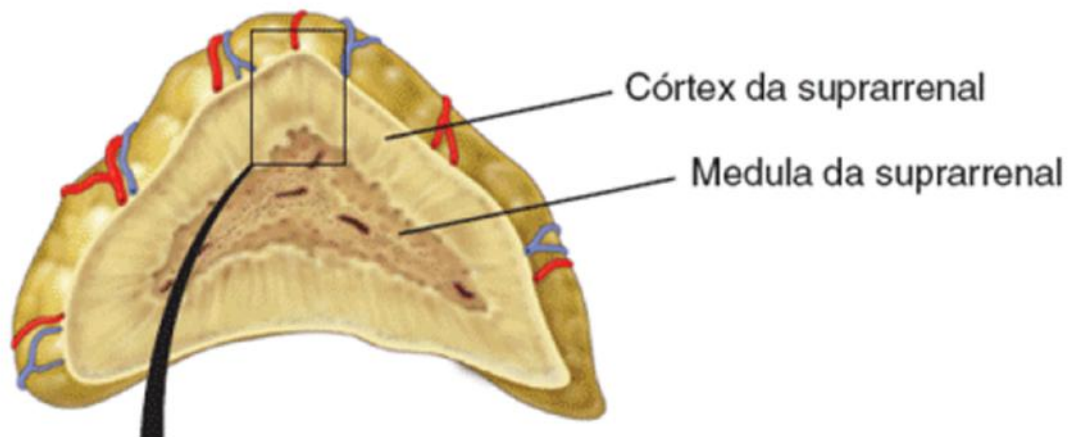
Em gerbilos, especificamente, as consequências do envelhecimento na morfologia da próstata (Fig. 7) foram descritas tais como alterações dos componentes estromais, como alterações no arranjo de fibras colágenas e elásticas, alterações intracelulares, até o desenvolvimento de lesões prostáticas como neoplasia intraepitelial prostática (PIN), atrofia e carcinomas microinvasivos (CAMPOS et al., 2008). Um fato interessante relacionado a esse modelo experimental é que assim como no macho, são encontradas lesões nas próstatas de fêmeas. Essas lesões são variadas, podendo ser HPB, PIN e adenocarcinomas que se intensificaram com o envelhecimento (CUSTODIO et al., 2010).



**Figura 7:** Esquema dos compartimentos prostáticos do gerbilo. Fonte adaptada de (GUERRA et al., 2024).

#### 1.4. GLÂNDULAS ADRENAIS

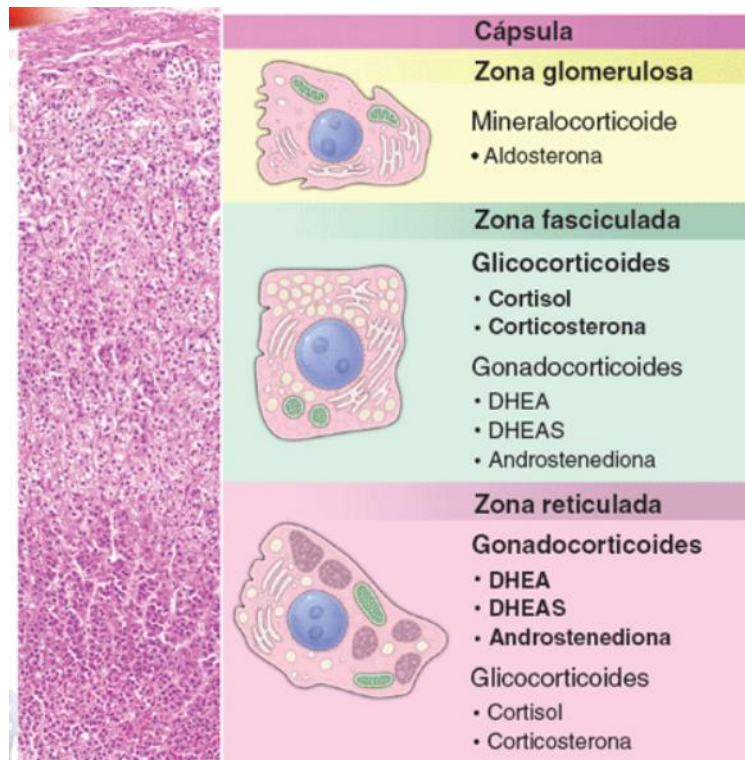
As glândulas adrenais estão localizadas no espaço retroperitoneal da cavidade abdominal em mamíferos. Em humanos, a glândula direita é achatada e triangular, enquanto a glândula esquerda tem formato semilunar. Ambas estão inseridas na gordura perirrenal nos lobos superiores dos rins. O tecido parenquimatoso secretor é organizado em duas regiões distintas: córtex e medula. No córtex ocorre a síntese de corticosteroides e na medula a síntese de catecolaminas (dopamina, adrenalina e noradrenalina). O córtex corresponde a maior porção da adrenal e se situa na região externa da adrenal; a medula situa-se abaixo do córtex e forma a região central da adrenal (ROSS; PAWLINA, 2016).



**Figura 8:** Esquema representativo das 2 regiões da glândula adrenal. Fonte adaptada de (ROSS; PAWLINA, 2016)

#### 1.4.1 Organogênese e envelhecimento da glândula adrenal

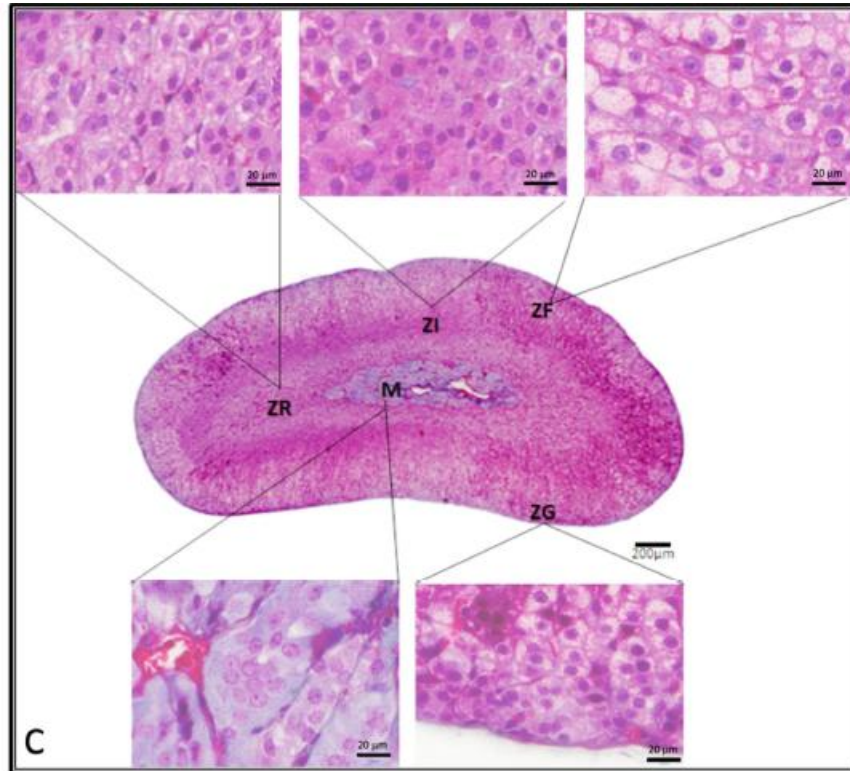
As duas regiões apresentam funções e morfologia diferentes, embora seu aspecto histológico geral seja típico de uma glândula endócrina formada de células dispostas em cordões cercados por capilares sanguíneos. Uma cápsula de tecido conjuntivo denso recobre a glândula e envia delgados septos ao interior da adrenal. O estroma consiste basicamente em uma rede de fibras reticulares as quais sustentam as células secretoras (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).



**Figura 9:** Esquema do córtex adrenal de humanos dividido em zonas. Fonte adaptado de: (ROSS; PAWLINA, 2016).

As células do córtex adrenal têm a ultraestrutura típica de células secretoras de esteroides em que a organela predominante é o retículo endoplasmático liso. Diante das diferenças entre aparência e disposição de suas células, o córtex adrenal é subdividido em três camadas concêntricas denominadas de zonas: glomerulosa, fasciculada e reticulada (Fig. 7). A zona glomerulosa, que se situa logo abaixo da cápsula de tecido conjuntivo, é responsável pela síntese de mineralocorticóides como aldosterona e suas células piramidais ou colunares estão dispostas em arcos. Em seguida a zona fasciculada sintetiza glicocorticóides como o cortisol e as células poliédricas conhecidas como espongíocitos estão dispostas em fileiras perpendiculares à capsula de tecido conjuntivo. A zona reticulada sintetiza os hormônios andrógenos, como a dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), possuem células menores que as outras camadas e estão dispostas em cordões irregulares que formam uma rede anastomosada (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

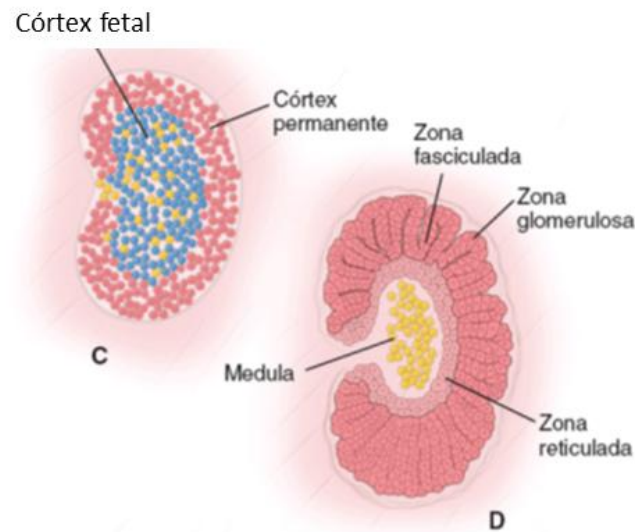
(RUIZ et al., 2023a) demonstraram que a glândula adrenal de gerbilos da Mongólia apresenta semelhanças com a adrenal humana, o que os torna um excelente modelo experimental para os estudos em glândulas adrenais (Fig. 10).



**Figura 10:** Esquema da glândula adrenal de gerbilo da Mongólia. ZR: Zona reticular; M: Medula; ZI: Zona intermediária; ZF: Zona fasciculada; ZG: Zona glomerulosa. Fonte adaptada de (RUIZ et al., 2023a).

As duas porções da glândula adrenal podem ser consideradas dois órgãos distintos, pois possuem origens embrionárias diferentes. O córtex adrenal tem origem mesodérmica, deriva-se do espessamento do epitélio celômico. Já a medula se origina de células da crista neural, ou seja, tem origem neuroectodérmica (SADLER, 2016).

Um aglomerado isolado de células surge dentro da crista urogenital, conhecido como primórdio adreno-gonadal após 28-30 dias (em humanos 33 dias) após a concepção. Estas células expressam o fator de transcrição esteroideogênico-1 (SF1) que contribui substancialmente para o desenvolvimento da adrenal em humanos e para a esteroideogênese (GOTO et al., 2006; HANLEY et al., 2001) Tanto em ratos como em humanos, após a formação do primórdio adrenal, a linhagem adrenocortical forma zonas morfológica e funcionalmente discretas: zona fetal interna e zona definitiva externa (ZUBAIR; PARKER; MOROHASHI, 2008).



**Figura 11:** Esquema representativo da zona fetal e zona definitiva na glândula adrenal humana. Fonte adaptada de (ROSS; PAWLINA, 2021).

A adrenal fetal humana possui uma região histologicamente conhecida como zona fetal ocupando 85% da glândula adrenal fetal (Fig. 11). A partir do segundo trimestre, a zona fetal é responsável pela produção de precursores esteroidais que são utilizados pela placenta para produzir estrógenos. Funcionalmente, a zona fetal corresponde à zona reticular do córtex adrenal em adultos, que também sintetiza DHEA. Contudo, ao contrário da zona reticular do córtex adrenal do adulto, a zona fetal produz grandes quantidades de outros esteroides como sulfato de pregnenolona e sulfato de  $17\alpha$ -hidroxipregnenolona (RAINEY; REHMAN; CARR, 2004).

Durante o desenvolvimento humano, DHEA e DHEA-S têm um modelo de secreção. Na fase fetal há uma elevada secreção sendo produto da zona fetal adrenal. A corticotrofina placentária (CRH) secretada pela placenta e pelas células cromafins da medula suprarrenal, estimulam a secreção da DHEA pela zona fetal (SMITH et al., 1998). Durante a gravidez esses andrógenos adrenais fornecem o substrato vital usado pela placenta para aromatizar o estradiol e estriol que são necessários para a manutenção da gravidez (QUINN et al., 2018; RAINEY; REHMAN; CARR, 2004).

Logo após o nascimento ocorre um declínio de sua produção: a glândula adrenal fetal humana sofre involução, enquanto a zona definitiva (Fig. 11) se mantém e dá origem ao córtex adrenal adulto (ISHIMOTO; JAFFE, 2011)

A biossíntese da secreção aumenta dois anos antes da puberdade. Durante 6 a 8 anos de idade, período conhecido como adrenaquia, os níveis de DHEA e DHEAS elevam-se atingindo

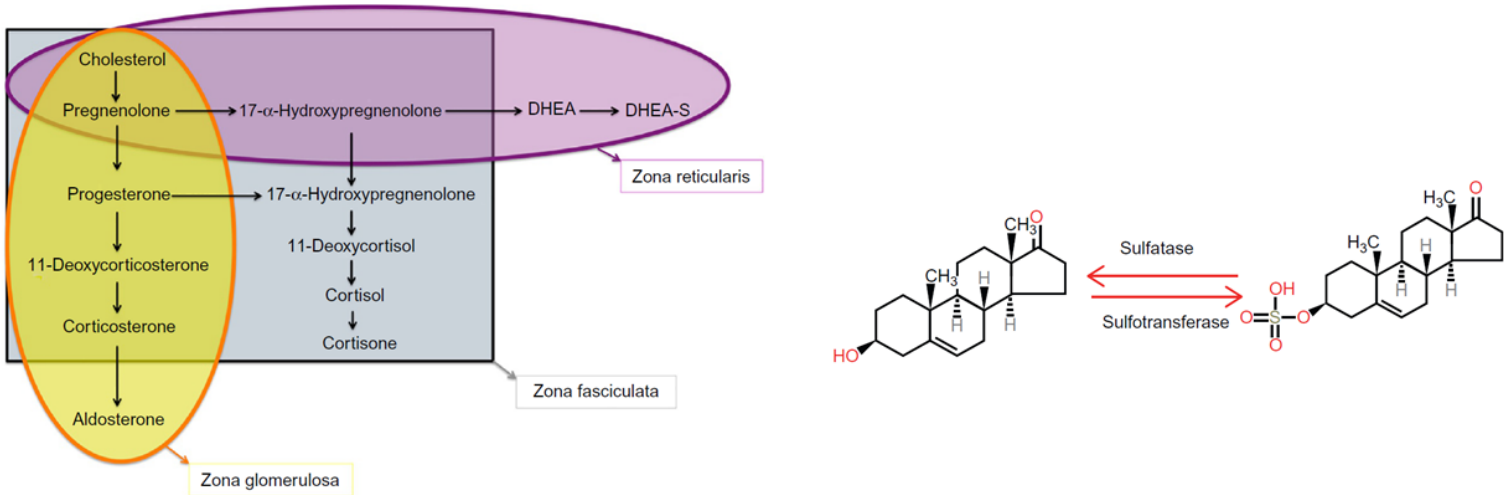
seu pico entre 20 e 30 anos de idade. A adrenarca é o precursor para a gonadarca, ou seja, o início para a competência sexual e reprodutiva masculina e feminina, onde, no indivíduo feminino inicia-se a ovulação mensal e secreção hormonal - principalmente estrógeno e progesterona- e no masculino inicia-se a espermatogênese e a secreção de testosterona (QUINN et al., 2018; REISCH et al., 2019).

Nos homens, com a idade, ocorre a diminuição da produção testicular de testosterona, enquanto nas mulheres, com a menopausa, o ovário anteriormente produtor de estrógeno, reduz drasticamente sua produção, tornando-se a adrenal a principal responsável pela produção deste hormônio. Porém há uma diminuição dos andrógenos também devido à redução da secreção da DHEA pela adrenal (LABRIE, 2010a).

Aproximadamente aos 35 anos, tanto nos homens quanto nas mulheres os níveis de DHEA e DHEA-S sofrem declínio e aos 80 anos a concentração desses precursores esteroides atingem níveis comparados à síntese na pré-adrenarca (LABRIE, 2010a). Aos 80 anos o nível de DHEA e DHEA-S circulante é 10 -20% do valor encontrado em um adulto jovem (PARKER, 1999). O declínio da secreção de andrógenos pela adrenal é referido como adrenopausa (ALESCI; BORNSTEIN, 2001). Esta redução pela adrenal durante o envelhecimento leva a queda na produção de andrógenos e estrógenos nos tecidos periféricos, fator que pode estar envolvido na patogênese de doenças relacionadas à idade (LABRIE, 2010a).

### 1.5. DHEA e DHEA-S

Dehidroepiandrosterona (3 $\beta$ -hidroxi-5-androsten-17-ona), DHEA é o mais abundante precursor esteroide encontrado em mamíferos, juntamente com sua forma 3 $\beta$ -sulfato dehidroepiandrosterona (DHEA-S), cuja síntese ocorre na zona reticular do córtex adrenal (PARKER, 1999). Através da ação de enzimas mitocondriais específicas tais como P450c17 e citocromo b5, ocorre a conversão de colesterol em DHEA e DHEA-S. A enzima citosólica sulfotransferase (SULT2A1) (Fig. 12) que promove a sulfatação da DHEA em DHEA-S é encontrada somente na zona reticular do córtex das glândulas adrenais (ACCONCIA; MARINO, 2018).



**Figura 12:** Esquema representativo da síntese de DHEA e DHEA-S e enzimas esteroidogênicas. Fonte adaptada de (QUINN et al., 2018).

Além das glândulas adrenais, a DHEA é convertida a partir do colesterol nas células de Leydig e nas células da teca. Assim como nas glândulas adrenais, as células de Leydig e as células da teca utilizam as mesmas enzimas esteroidogênicas para a conversão do colesterol em DHEA (CLARK; PROUGH; KLINGE, 2018). Nos testículos, as células de Leydig utilizam as enzimas 17 $\beta$  hidroxisteroide desidrogenase (17 $\beta$ -HSD) e 3 $\beta$  hidroxisteroide desidrogenase (3 $\beta$ -HSD) para a produção de testosterona via androstenediona e/ou androstenediol. No ovário, especificamente nas células da teca, a DHEA é convertida em testosterona pelo mesmo processo de síntese que ocorre nas células de Leydig (CLARK; PROUGH; KLINGE, 2018b). Porém, as células da teca não expressam a enzima aromatase P450 (P450aro) que converte a testosterona em estradiol. Assim, a testosterona e androstenediona retornam as células da granulosa para a síntese de estradiol, onde há a expressão das enzimas P450aro e 17 $\beta$ -HSD (ACCONCIA; MARINO, 2018).

A DHEA é sintetizada nas glândulas adrenais, nas células de Leydig e nas células da teca. O metabólito DHEA-S somente é sintetizado na zona reticular do córtex adrenal (Fig. 12). Alguns autores evidenciaram a síntese de DHEA-S no cérebro de ratos machos adultos, independente da produção de DHEA-S glandular endócrino periférico (CLARK; PROUGH; KLINGE, 2018b; CORPECHOT et al., 1981; HOJO et al., 2011) propuseram um modelo de síntese esteroidal em hipocampo de ratos que consiste na liberação de glutamato pré-sináptico que induz aumento de influxo de cálcio nos receptores N-metil D-aspartato (NMDA). Conseqüentemente há um estímulo de *Steroidogenic Acute Regulatory Protein* (StAR) para a membrana interna da mitocôndria (TUGAEVA; SLUCHANKO, 2019). Assim, o colesterol é convertido em pregnenolona por enzimas da família do *Cholesterol side chain cleavage*

(citocromo P450<sub>scc</sub>) seguindo a síntese esteroidogênica: colesterol, pregnenolona, DHEA, androstenediol, testosterona e estrógeno (ACCONCIA; MARINO, 2018)

#### 1.5.1. Biossíntese de DHEA E DHEA-S (precursores e enzimas esteroidogênicas)

Os hormônios esteroides provêm da atividade endócrina das gônadas e adrenais que metabolizam o colesterol para gerar os esteroides (ACCONCIA; MARINO, 2018).

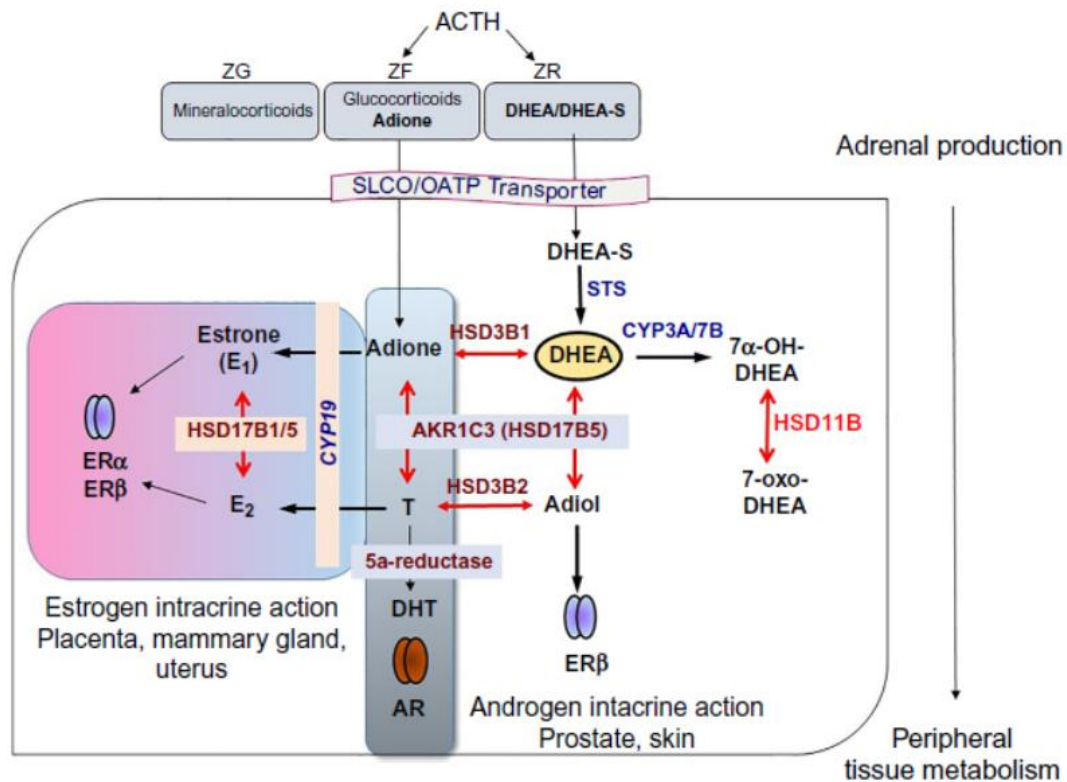
A DHEA é sintetizada na zona reticular da glândula adrenal, em parte em resposta aos níveis séricos do hormônio pituitário adrenocorticotrófico (ACTH) (SALTZMAN; GUAY, 2006). As lipoproteínas de alta densidade (HDL) do colesterol utilizam o receptor de esteroide tipo B1 (SR-B1) para entrar nas células dos tecidos que promovem a esteroidogênese enquanto que as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são retiradas da circulação através do receptor-mediador de endocitose (HORTON; GOLDSTEIN; BROWN, 2002). Em roedores, a via preferencial de esteroidogênese ocorre através de SR-B1, enquanto que nos humanos a esteroidogênese se inicia pelo receptor-mediador de endocitose que utiliza a molécula de LDL do colesterol (HORTON; GOLDSTEIN; BROWN, 2002). O transporte de colesterol intercelular pode ocorrer entre vesículas ou ligados a proteínas específicas relacionadas com a esteroidogênese que ocorre na mitocôndria (ACCONCIA; MARINO, 2018). O início da esteroidogênese se dá pelo transporte de colesterol da membrana externa da mitocôndria para a membrana interna e para que esse fenômeno ocorra o colesterol necessita da proteína StAR (TUGAEVA; SLUCHANKO, 2019).

A transformação do precursor de esteroide adrenal (DHEA e DHEA-S) em andrógenos e/ou estrógenos nos tecidos periféricos depende do nível de expressão de enzimas em cada tecido (RUBINOW, 2018). A partir da internalização nas mitocôndrias, o colesterol é convertido em pregnenolona pela ação da enzima P450<sub>scc</sub>. As enzimas esteroidogênicas se dividem em dois grupos: citocromo P450 e hidroxisteroides desidrogenases. As enzimas do citocromo P450 do tipo 1 estão presentes nas mitocôndrias e as enzimas citocromo P450 do tipo 2 são encontradas no retículo endoplasmático (MILLER; AUCHUS, 2011).

Em humanos, o controle da biossíntese de todas as classes de esteroides hormonais pertence à família do gene da 3 $\beta$ -HSD (ACCONCIA; MARINO, 2018).

Na zona reticular do córtex adrenal, continuamente à conversão de colesterol em pregnenolona pela enzima P450<sub>scc</sub>, há a conversão de pregnenolona em 17 hidroxipregnenolona pela enzima P450<sub>c17</sub> (SALTZMAN e GUAY, 2006) e a formação de DHEA (Fig. 12). A partir das enzimas 3 $\beta$ -HSD (3 $\beta$ -HSD2 em humanos), a DHEA é convertida

em androstenediona e através da enzima 17 $\beta$ HSD5 em testosterona. A testosterona sofre conversão em estradiol pela enzima P450aro. Também, e somente na zona reticular, a DHEA, sob ação da enzima citosólica sulfotransferase (SULTA21), produz seu metabólito DHEA-S (ACCONCIA; MARINO, 2018).



**Figura 13:** Esquema da conversão de DHEA e DHEA-S em testosterona e estrógeno nos tecidos periféricos. Fonte: adaptado de (KLINGE; CLARK; PROUGH, 2018).

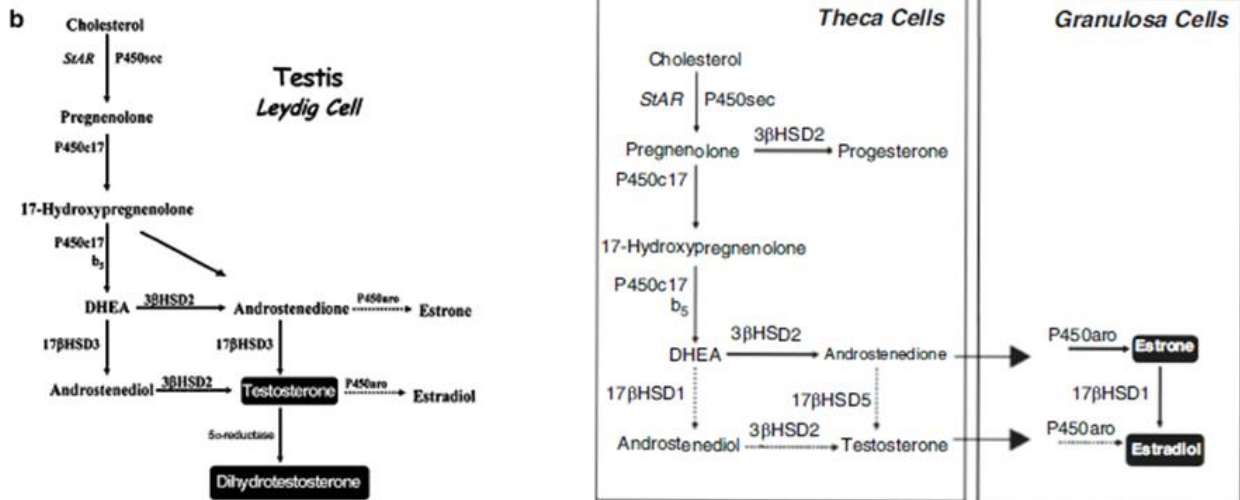
Geralmente, a ação de DHEA-S depende da captação e conversão celular de volta à DHEA. A absorção celular de DHEA-S é mediada por enzimas, membros da família de transportadores de ânions conhecidas como *Solute Carrier Organic* (SOAT) e *Organic Anion Transporter Polypeptide* (OATP-1A2) (Fig. 13). As enzimas SOAT são predominantemente encontradas no tecido adiposo e placenta e as enzimas OATP-1A2 são encontradas no cérebro, fígado e rim (KLINGE; CLARK; PROUGH, 2018). A esteroide sulfatase (codificada pelo gene STS) é uma enzima expressa que hidrolisa o grupo sulfúrico de DHEA-S para produzir DHEA. Assim, uma célula que expressa o gene STS é capaz de usar DHEA-S para gerar DHEA, que pode ser posteriormente metabolizado em hormônios sexuais de uma forma dependente do tipo de célula (BIANCHI-FRIAS et al., 2010). Este controle intracelular dos níveis de androgênio e estrogênio e a resposta biológica subsequente dentro da célula é definida como um mecanismo de ação intracrina (LABRIE et al., 2017). A conversão de DHEA em estrógeno (estradiol e

estrona) e em testosterona ocorrem em tecidos/células responsivos a esses hormônios sexuais. Por sua vez, os hormônios sexuais estrógeno e testosterona atuarão no tecido pelos seus receptores de estrógeno alfa (ER- $\alpha$ ), ER- $\beta$  e receptor de andrógeno (AR), respectivamente (KLINGE; CLARK; PROUGH, 2018) (Fig. 13).

O estudo dessa área da endocrinologia denomina-se intracrinologia, o qual descreve o local de síntese desses andrógenos e estrógenos feitos localmente em cada célula do tecido periférico a partir do precursor adrenal DHEA e androstendiona (4-diona), enfocando-se a formação e ação dos hormônios intracelularmente (RUBINOW, 2018).

Nos testículos, as células de Leydig são responsáveis pela conversão de DHEA em testosterona através das enzimas 17 $\beta$ -HSD e 3 $\beta$ -HSD (Fig.14), seguindo o mesmo passo de conversão que acontece na zona reticular do córtex adrenal (DHEA- androstenediona- testosterona) ou na conversão da DHEA em androstenediol e em seguida testosterona (MILLER; AUCHUS, 2011).

Nos ovários, a conversão da DHEA ocorre nas células da teca em testosterona e pela ação da enzima P450aro a testosterona (Fig. 14) é convertida em estrona e estradiol nas células da granulosa (MILLER; AUCHUS, 2011).



**Figura 14:** Esquema de representação da conversão da DHEA e DHEA-S nos tecidos periféricos. Fonte adaptada de (ACCONCIA; MARINO, 2018).

Hormônios, de um modo geral, são definidos por três características: são secretados por glândulas; transportados pelo sangue e agem através de receptores específicos. A DHEA satisfaz os 2 primeiros critérios. Há evidências que DHEA interage com diferentes classes de receptores mediando sua resposta, em diferentes de tecido e espécies variadas, ou seja, não apresenta um receptor específico (WIDSTROM; DILLON, 2004).

### 1.5.2. Efeitos terapêuticos

Em mulheres, a diminuição do nível de andrógenos é observada com o envelhecimento. Alguns estudos investigando os efeitos da deficiência e a terapia de reposição de andrógenos na densidade óssea, qualidade de vida e libido femininas têm demonstrado significantes benefícios (SALTZMAN; GUAY, 2006) e mostraram um novo caminho para a melhora e eficácia da reposição hormonal. A administração desses precursores esteroidais poderia não somente corrigir, mas prevenir os múltiplos problemas associados com a menopausa (LABRIE, 2010a). LABRIE et al., (2018), demonstraram que o uso de DHEA intravaginal diminuiu a atrofia do epitélio da mucosa vaginal em mulheres na menopausa. Essa atrofia epitelial é responsável pela diminuição da lubrificação vaginal o que causa a Síndrome Urogenital da menopausa.

Há um número elevado de desordens patológicas resultantes da significativa redução nos níveis de andrógenos e/ou estrógenos quando comparado indivíduos saudáveis em idade reprodutiva. Entre estas desordens estão resistência à insulina, dislipidemia (CHEN et al., 2023) e aumento da pressão arterial, ou seja, fatores de risco para doenças cardiovasculares. A Síndrome Metabólica é descrita como o conjunto desses distúrbios metabólicos que acometem as mulheres nos pós menopausa (HALLAJZADEH et al., 2018).

Um grande problema entre as mulheres em menopausa é a osteoporose, a qual causa morbidade e mortalidade, principalmente aumentando as fraturas. Estudos mostraram efeitos benéficos na densidade mineral óssea e função sexual mais evidentes na mulher, sugerindo que o agente para isto seja um precursor para a biossíntese de andrógeno e estrógeno. Um aumento da densidade óssea foi constatado com a administração da DHEA em mulheres entre 60-70 anos por 12 meses (LABRIE et al., 2016).

Dentre os estudos com ratos, a suplementação com DHEA melhora a imunidade de ratos através da regulação de interleucinas do tipo 2 (IL2) (DAYNES; DUDLEY; ARANEO, 1990), reversão da resistência insulínica em ratos diabéticos (COLEMAN; LEITER; SCHWIZER, 1982), redução de colesterol em roedores (TANIGUCHI et al., 1996) e tratamento da depressão pós-parto e em fêmeas de ratos na perimenopausa (WU et al., 2020). Estudo demonstrou que o uso prolongado de DHEA-S não causou efeitos deletérios nas próstatas e testículos em ratos (SAH et al., 2013). Os estudos em humanos demonstraram reversão da hipertensão pulmonar causada por Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (DESSOUROUX; AKWA; BAULIEU, 2008); efeito global na melhora do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) em mulheres, diminuindo as doses do uso de corticoides (van VOLLENHOVEN RF, 2002), melhoria na saúde global de pacientes com AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) (ABRAMS et al., 2007), atrofia vaginal (LABRIE et al., 2009, 2016) e discreta melhora na obesidade em homens idosos (CORONA et al., 2013).

A suplementação com DHEA apresentou ação quimioprotetiva em câncer induzido de glândula mamária de ratos (MCCORMICK et al., 1996), além de aumentar os níveis séricos de DHEA-S e testosterona, porém sem interferir no peso e morfologia prostática (RHODEN et al., 2003). Os efeitos da DHEA em linhagens de células de câncer de mama foram descritos por LÓPEZ-MARURE; CONTRERAS; DILLON, (2011) que concluíram que a administração de DHEA inibiu a proliferação, suprimiu a migração celular independente da presença de receptor de estrógeno e diminuiu a expressão da proteína ECM-1 (proteína de matriz extracelular 1) em células Hs578T (linhagem celular derivada de câncer de mama).

A DHEA é o mais abundante esteroide no plasma humano (WIDSTROM; DILLON, 2004). Na tentativa de explicar a atividade da DHEA e DHEAS deve-se considerar que: há uma interconversão metabólica entre DHEA e DHEAS operada pelas enzimas sulfotransferases e sulfatases distribuídas nos tecidos do corpo; a transformação dos metabólitos da DHEA promove uma elevação nos outros componentes esteroides disponíveis e ativos nos tecidos periféricos, como: andrógenos (testosterona e diidrotestosterona) e estrógenos; interações neuroativas da DHEA e DHEA-S com receptores neurotransmissores estão envolvidas em várias funções comportamentais e possíveis neuroproteções (STÁRKA; DUŠKOVÁ; HILL, 2015).

### 1.5.3. Contraindicação

Constatou-se que o uso de DHEA pode causar efeitos cardiotoxicos por estresse oxidativo em ratos (EMER et al., 2016).

A administração de DHEA a longo prazo em diferentes doses 75 e 150 mg/kg em ratas na perimenopausa provocou hepatomegalia leve e esteatose associadas com dislipidemia, hipertrofia hepatóxica, edema mitocondrial e elevação da enzima TGP (transaminase glutâmico pirúvica), além do acúmulo de gotículas de lipídio e lipolissomos (MAHMOUD et al., 2018). A suplementação de doses superiores a 50mg/kg de DHEA causaram Síndrome do Ovário Policístico (SOP) e gravidez em ratas na perimenopausa (SATOH; MORI; FURUHAMA, 2001; SHEHATA, 1980). Outros estudos relataram que baixas doses de DHEA provocaram hirsutismo, queda de cabelo, acne e engrossamento da voz (ARMSTRONG et al., 2020).

A falta de um modelo experimental adequado para estudos, contribuiu para que houvesse algumas lacunas no estudo de hormônios como a DHEA. ZUCÃO et al., (2024) mostraram que o gerbilo apresenta enzimas esteroideogênicas e produção de DHEA no córtex adrenal, tal como acontece nos humanos. Além disso, a morfofisiologia do córtex da adrenal do gerbilo durante o envelhecimento indica que a espécie é um possível modelo experimental de glândula adrenal e envelhecimento (ZUCÃO et al., 2024).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

O processo de envelhecimento promove uma série de alterações fisiológicas no organismo que pode levar a patologias caracterizadas por distúrbios na morfologia do tecido e função celular. Entre estas alterações decorrentes do envelhecimento, variações nos níveis hormonais podem comprometer a homeostase de diferentes órgãos. Neste cenário, a adrenal desempenha um importante papel durante o envelhecimento. Nesta glândula é observado alterações na produção de hormônios esteroides, fator que pode estar envolvido na patogênese de doenças relacionadas à idade. Assim como na adrenal, a próstata, tanto masculina quanto a feminina também é sensível ao envelhecimento e é comum o desenvolvimento de lesões como HPB e alterações morfofuncionais que comprometem a homeostase desse órgão. Como alternativa para estes distúrbios decorrentes do envelhecimento, a reposição hormonal pode ser utilizada para amenizar disfunções decorrentes do envelhecimento. A presente tese evidenciou que a reposição de DHEA-S influencia tanto a adrenal quanto a próstata. Na adrenal, o DHEA-S aumenta o acúmulo de lipofuscina, diminui a expressão de receptores de estrógeno e altera expressões de enzimas esteroidogênicas. Estas alterações podem comprometer a morfofisiologia da glândula e conseqüentemente gerar distúrbios funcionais. Contudo, a suplementação do DHEA-S parece retardar o processo de andropausa. Já na próstata de machos e fêmeas, este trabalho evidenciou as diferenças morfofisiológicas e a importância de estudos comparativos entre sexos. A ação do DHEA-S age de maneira distinta na próstata de machos e fêmeas. Nas fêmeas o DHEA-S altera o padrão de secreção prostática e diminui a expressão de receptor de estrógeno do tipo alfa. Já em machos, a suplementação aumenta a expressão de receptor de andrógeno no estroma, mas diminui no epitélio, além de aumentar a expressão da enzima 5 $\alpha$ -redutase nesse compartimento.

Juntos, essas alterações revelam a heterogeneidade das respostas a suplementação do DHEA-S ao longo do envelhecimento. Essas respostas são diversas, dependentes do órgão alvo e influenciadas pelo sexo.

## REFERÊNCIAS

AARON, L. T.; FRANCO, O. E.; HAYWARD, S. W. **Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. Urologic Clinics of North America**W.B. Saunders, , 1 ago. 2016.

ABRAMS, D. I. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) effects on HIV replication and host immunity: A randomized placebo-controlled study. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 23, n. 1, p. 77–85, 2007.

ACCONCIA, F.; MARINO, M. **Steroid Hormones: Synthesis, Secretion, and Transport.** 2018.

ALESCI, S.; BORNSTEIN, S. R. Intraadrenal mechanisms of DHEA regulation: A hypothesis for adrenopause. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 109, n. 2, p. 75–82, 2001.

ARMSTRONG, C. M. et al. Steroid sulfatase stimulates intracrine androgen synthesis and is a therapeutic target for advanced prostate cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 26, n. 22, p. 6064–6074, 15 nov. 2020.

BHOWMICK, N. A. et al. TGF- $\beta$  Signaling in Fibroblasts Modulates the Oncogenic Potential of Adjacent Epithelia. **Science**, v. 303, n. 5659, p. 848–851, 6 fev. 2004.

BIANCARDI, M. F. et al. **Female prostate: historical, developmental, and morphological perspectives. Cell Biology International**Wiley-Blackwell Publishing Ltd, , 1 nov. 2017.

BIANCHI-FRIAS, D. et al. The effects of aging on the molecular and cellular composition of the prostate microenvironment. **PLoS ONE**, v. 5, n. 9, p. 1–16, 2010.

CAMPISI, J. **Ageing, cellular senescence, and cancer. Annual Review of Physiology**, 10 fev. 2013.

CAMPOS, S. G. P. et al. Age-related histopathological lesions in the Mongolian gerbil ventral prostate as a good model for studies of spontaneous hormone-related disorders. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 89, n. 1, p. 13–24, 2008.

CHEN, S. et al. Low serum dehydroepiandrosterone is associated with diabetic dyslipidemia risk in males with type 2 diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, 2023.

CLARK, B. J.; PROUGH, R. A.; KLINGE, C. M. **Mechanisms of Action of Dehydroepiandrosterone**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2018a. v. 108

CLARK, B. J.; PROUGH, R. A.; KLINGE, C. M. Mechanisms of Action of Dehydroepiandrosterone. Em: **Vitamins and Hormones**. [s.l.] Academic Press Inc., 2018b. v. 108p. 29–73.

COLEMAN, D. L.; LEITER, E. H.; SCHWIZER, R. W. **Rapid Publications Therapeutic Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Diabetic Mice**. [s.l.: s.n.].

CORONA, G. et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: A meta-Analysis study of placebo-controlled trials. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 9, p. 3615–3626, set. 2013.

CORPECHOT, C. et al. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 78, n. 8 I, p. 4704–4707, 1981.

CORRADI, L. S. et al. Long-term inhibition of 5-alpha reductase and aromatase changes the cellular and extracellular compartments in gerbil ventral prostate at different postnatal ages. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 90, n. 1, p. 79–94, 2009.

COSTA, T. C. M.; CURY, P. M.; CUSTÓDIO, A. M. G. Features of the female prostate according to age: An autopsy study. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 4, p. 246–252, 2016.

CUNHA, G. R. Mesenchymal-epithelial interactions: Past, present, and future. **Differentiation**, v. 76, n. 6, p. 578–586, 2008.

CUNHA, G. R.; BASKIN, L. Mesenchymal-epithelial interaction techniques. v. 91, p. 20–27, 2017.

CUSTODIO, A. M. G. et al. Disorders related with ageing in the gerbil female prostate (Skene's paraurethral glands). **International Journal of Experimental Pathology**, v. 91, n. 2, p. 132–143, 2010.

CUSTÓDIO, A. M. G.; GÓES, R. M.; TABOGA, S. R. Acid phosphatase activity in gerbil prostate: Comparative study in male and female during postnatal development. **Cell Biology International**, v. 28, n. 5, p. 335–344, maio 2004.

DAYNES, R. A.; DUDLEY, D. J.; ARANEO, B. A. Regulation of murine lymphokine production in vivo II. Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells. **European Journal of Immunology**, v. 20, n. 4, p. 793–802, 1990.

**Dehydroepiandrosterone for the treatment of systemic lupus erythematosus 24.**  
. [s.l: s.n.].

DESSOUROUX, A.; AKWA, Y.; BAULIEU, E. E. DHEA decreases HIF-1 $\alpha$  accumulation under hypoxia in human pulmonary artery cells: Potential role in the treatment of pulmonary arterial hypertension. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 109, n. 1–2, p. 81–89, 2008.

DOS SANTOS, F. C. A. et al. Structure, histochemistry and ultrastructure of the epithelium and stroma in the gerbil (*Meriones unguiculatus*) female prostate. **Tissue and Cell**, v. 35, n. 6, p. 447–457, 2003.

EMER, E. et al. High-dose testosterone and dehydroepiandrosterone induce cardiotoxicity in rats. **Human and Experimental Toxicology**, v. 35, n. 5, p. 562–572, 2016.

GONZAGA, A. C. R. et al. Profile of cell proliferation and apoptosis activated by the intrinsic and extrinsic pathways in the prostate of aging rats. **Prostate**, v. 77, n. 9, p. 937–948, 15 jun. 2017.

GOTO, M. et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 4, p. 953–960, 1 abr. 2006.

GUERRA, L. H. A. et al. Prostatic morphological changes throughout life: Cytochemistry as a tool to reveal tissue aging markers. **Microscopy Research and Technique**, v. 87, n. 5, p. 1020–1030, 1 maio 2024.

HALLAJZADEH, J. et al. Metabolic syndrome and its components among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Cardiovascular and Thoracic Research**, v. 10, n. 2, p. 56–69, 2018.

HANLEY, N. A. et al. **Expression Profiles of SF-1, DAX1, and CYP17 in the Human Fetal Adrenal Gland: Potential Interactions in Gene Regulation**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://academic.oup.com/mend/article/15/1/57/2747987>>.

HOJO, Y. et al. **Hippocampal synthesis of sex steroids and corticosteroids: Essential for modulation of synaptic plasticity**. **Frontiers in Endocrinology**, 2011.

HORTON, J. D.; GOLDSTEIN, J. L.; BROWN, M. S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. **Journal of Clinical Investigation**, v. 109, n. 9, p. 1125–1131, 1 maio 2002.

IMAMOV, O. et al. Estrogen receptor  $\alpha$  regulates epithelial cellular differentiation in the mouse ventral prostate. v. 101, n. 25, p. 9375–9380, 2004.

ISHIMOTO, H.; JAFFE, R. B. **Development and function of the human fetal adrenal cortex: A key component in the feto-placental unit.** *Endocrine Reviews*, jun. 2011.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica, texto e atlas.** 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

KASSEN, A. et al. **Stromal Cells of the Human Prostate: Initial Isolation and Characterization.** [s.l: s.n.].

KLINGE, C. M.; CLARK, B. J.; PROUGH, R. A. **Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future.** 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2018. v. 108

LABRIE, F. et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. **Menopause**, v. 16, n. 5, p. 907–922, set. 2009.

LABRIE, F. **DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women.** [s.l.] Elsevier B.V., 2010a. v. 182

LABRIE, F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. **Progress in brain research**, v. 182, p. 97–148, 2010b.

LABRIE, F. **Hormonal therapy of prostate cancer.** [s.l.] Elsevier B.V., 2010c. v. 182

LABRIE, F. et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. **Menopause**, v. 23, n. 3, p. 243–256, 2016.

LABRIE, F. et al. **Science of intracrinology in postmenopausal women.** **Menopause**Lippincott Williams and Wilkins, , 1 jun. 2017.

LABRIE, F. et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of

the genitourinary syndrome of menopause. **Menopause**, v. 25, n. 11, p. 1339–1353, 2018.

LEE, C. et al. Prostatic ductal system in rats: Regional variation in morphological and functional activities. **Biology of Reproduction**, v. 43, n. 6, p. 1079–1086, 1990.

LEONEL, E. C. R. et al. Perinatal exposure to bisphenol A impacts in the mammary gland morphology of adult Mongolian gerbils. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 113, p. 104374, 2020.

LÓPEZ-MARURE, R.; CONTRERAS, P. G.; DILLON, J. S. Effects of dehydroepiandrosterone on proliferation, migration, and death of breast cancer cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 660, n. 2–3, p. 268–274, 2011.

MAHMOUD, Y. I. et al. Effect of dehydroepiandrosterone on the liver of perimenopausal rat: multiple doses study: DHEA alters the liver of perimenopausal rats. **Ultrastructural Pathology**, v. 42, n. 4, p. 333–343, 2018.

MCCORMICK, D. L. et al. Exceptional chemopreventive activity of low-dose dehydroepiandrosterone in the rat mammary gland. **Cancer Research**, v. 56, n. 8, p. 1724–1726, 1996.

MILLER, W. L.; AUCHUS, R. J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. **Endocrine Reviews**, v. 32, n. 1, p. 81–151, fev. 2011.

MOALEM, S.; REIDENBERG, J. S. Does female ejaculation serve an antimicrobial purpose? **Medical Hypotheses**, v. 73, n. 6, p. 1069–1071, 2009.

MUTO, M. et al. Skene's gland adenocarcinoma with intestinal differentiation: A case report and literature review. **Pathology International**, v. 67, n. 11, p. 575–579, 2017.

PARKER, C. R. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal during development and aging. **Steroids**, v. 64, n. 9, p. 640–647, 1999.

PEGORIN DE CAMPOS, S. G. et al. **Biological behavior of the gerbil ventral prostate in three phases of postnatal development**. *Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. **Anais...** jul. 2006.

PINHEIRO, P. F. F. et al. Structure of the pelvic and penile urethra - Relationship with the ducts of the sex accessory glands of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). **Journal of Anatomy**, v. 202, n. 5, p. 431–444, 2003.

PRINS, G. S. et al. Age-dependent expression of the androgen receptor gene in the prostate and its implication in glandular differentiation and hyperplasia. **Developmental Genetics**, v. 18, n. 2, p. 99–106, 1996.

PRINS, G. S. et al. The role of estrogens in normal and abnormal development of the prostate gland. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1089, p. 1–13, 2006.

QUINN, T. et al. DHEA in Prenatal and Postnatal Life: Implications for Brain and Behavior. **Vitamins and Hormones**, v. 108, p. 145–174, 2018.

RAINEY, W. E.; REHMAN, K. S.; CARR, B. R. The human fetal adrenal: Making adrenal androgens for placental estrogens. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 22, n. 4, p. 327–336, 2004.

REISCH, N. et al. Alternative pathway androgen biosynthesis and human fetal female virilization. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 44, p. 22294–22299, 2019.

RHODEN, E. L. et al. Effects of chronic administration of dehydroepiandrosterone on serum testosterone levels and prostatic tissue in rats. **Journal of Urology**, v. 170, n. 5, p. 2101–2103, 2003.

RISBRIDGER, G. P.; ELLEM, S. J.; MCPHERSON, S. J. Estrogen action on the prostate gland: A critical mix of endocrine and paracrine signaling. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 39, n. 3–4, p. 183–188, 2007.

ROCHEL, S. S. et al. Lobe identity in the Mongolian gerbil prostatic complex: A new rodent model for prostate study. **Anatomical Record**, v. 290, n. 10, p. 1233–1247, 2007.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Ross: Histologia Texto e Atlas. Society**, 2016.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia texto e atlas**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

RUBINOW, K. B. An intracrine view of sex steroids, immunity, and metabolic regulation. **Molecular Metabolism**, v. 15, n. March, p. 92–103, 2018.

RUIZ, T. F. R. et al. Mammary carcinoma in aged gerbil mothers after endocrine disruption in pregnancy and lactation. **Endocrine-Related Cancer**, v. 28, n. 11, p. 715–730, 1 nov. 2021.

RUIZ, T. F. R. et al. The Mongolian Gerbil as a Useful Experimental Model in Reproductive Biology. **Reproductive Sciences**, n. 0123456789, 2023a.

RUIZ, T. F. R. et al. **The Mongolian Gerbil as a Useful Experimental Model in Reproductive Biology. Reproductive Sciences**Institute for Ionics, , 1 jul. 2023b.

SADLER, T. W. **Embriologia Médica Langman 2016 13ª EDIÇÃO (PDF) (PORTUGUÊS) (COMPLETO).pdf**. , 2016.

SAH, C. et al. Effects of long-term administration of the antiaging hormone dehydroepiandrosterone sulfate on rat prostates and testes as androgen-dependent organs. **Korean Journal of Urology**, v. 54, n. 3, p. 199–203, 2013.

SALTZMAN, E.; GUAY, A. Dehydroepiandrosterone therapy as female androgen replacement. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 24, n. 2, p. 97–105, 2006.

SANCHES, B. D. A. et al. Paracrine signaling in the prostatic stroma: A novel role for the telocytes revealed in rodents' ventral prostate. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 913, p. 193–206, 2016.

SANCHES, B. D. A. et al. Differences between male and female prostates in terms of physiology, sensitivity to chemicals and pathogenesis—A review in a rodent model. **Cell Biology International**, v. 44, n. 1, p. 27–35, 2020.

SANTOS, F. C. A.; TABOGA, S. R. Female prostate : a review about the biological repercussions of this gland in humans and rodents. **Animal Reproduction**, v. 3, n. 1, p. 3–18, 2006.

SATOH, H.; MORI, K.; FURUHAMA, K. **Morphological and Immunohistochemical Characteristics of the Heterogeneous Prostate-Like Glands ( Paraurethral Gland ) Seen in Female Brown-Norway Rats** **TOXICOLOGIC PATHOLOGY**. [s.l: s.n.].

SHAPPELL, S. B. et al. Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee. **Cancer Research**, v. 64, n. 6, p. 2270–2305, 2004.

SHEHATA, R. Female prostate and urethral glands in the home rat, *Rattus norvegicus*. **Acta anatomica**, v. 107, n. 3, p. 286–288, 1980.

SMITH, R. et al. **Corticotropin-Releasing Hormone Directly and Preferentially Stimulates Dehydroepiandrosterone Sulfate Secretion by Human Fetal Adrenal Cortical Cells\***. [s.l: s.n.].

STÁRKA, L.; DUŠKOVÁ, M.; HILL, M. Dehydroepiandrosterone: A neuroactive steroid. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 145, p. 254–260, 2015.

TANIGUCHI, S. et al. **Dehydroepiandrosterone markedly inhibits the accumulation of cholesteryl ester in mouse macrophage 5774-I cells****Atherosclerosis**. [s.l: s.n.].

TOIVANEN, R.; SHEN, M. M. Prostate organogenesis: Tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. **Development (Cambridge)**, v. 144, n. 8, p. 1382–1398, 2017.

TUGAEVA, K. V.; SLUCHANKO, N. N. Steroidogenic Acute Regulatory Protein: Structure, Functioning, and Regulation. **Biochemistry (Moscow)**, v. 84, p. 233–253, 2019.

VERZE, P.; CAI, T.; LORENZETTI, S. **The role of the prostate in male fertility, health and disease**. **Nature Reviews Urology** Nature Publishing Group, , 1 jul. 2016.

WIDSTROM, R. L.; DILLON, J. S. Is there a receptor for dehydroepiandrosterone or dehydroepiandrosterone sulfate? **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 22, n. 4, p. 289–298, 2004.

WIMPISSINGER, F.; TSCHERNEY, R.; STACKL, W. Magnetic resonance imaging of female prostate pathology. **Journal of Sexual Medicine**, v. 6, n. 6, p. 1704–1711, 2009.

WU, S. et al. Long-term supplementation of dehydroepiandrosterone improved depressive-like behaviors by increasing BDNF expression in the hippocampus in ovariectomized rats. **Heliyon**, v. 6, n. 10, 1 out. 2020.

ZANATELLI, M. et al. Ovariectomy increases the phenotypic plasticity of the female prostate epithelium in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). **Reproduction, Fertility and Development**, v. 29, n. 9, p. 1751–1762, 2017.

ZAVIAČIČ, M. The adult human female prostata homologue and the male prostate gland: a comparative enzyme-histochemical study. **Acta Histochemica**, v. 77, n. 1, p. 19–31, 1985.

ZAVIAČIČ, M.; ABLIN, R. J. The female prostate and prostate-specific antigen. Immunohistochemical localization, implications of this prostate marker in women and reasons for using the term “prostate” in the human female. **Histology and Histopathology**, v. 15, n. 1, p. 131–142, 2000a.

ZAVIAČIČ, M.; ABLIN, R. J. The female prostate and prostate-specific antigen. Immunohistochemical localization, implications of this prostate marker in women and reasons for using the term “prostate” in the human female. **Histology and Histopathology**, v. 15, n. 1, p. 131–142, 2000b.

ZUBAIR, M.; PARKER, K. L.; MOROHASHI, K. Developmental Links between the Fetal and Adult Zones of the Adrenal Cortex Revealed by Lineage Tracing. **Molecular and Cellular Biology**, v. 28, n. 23, p. 7030–7040, 1 dez. 2008.

ZUCÃO, M. I. et al. Aging effects in adrenal cortex of male Mongolian gerbil: A model for endocrine studies. **Steroids**, v. 203, n. July 2023, 2024.