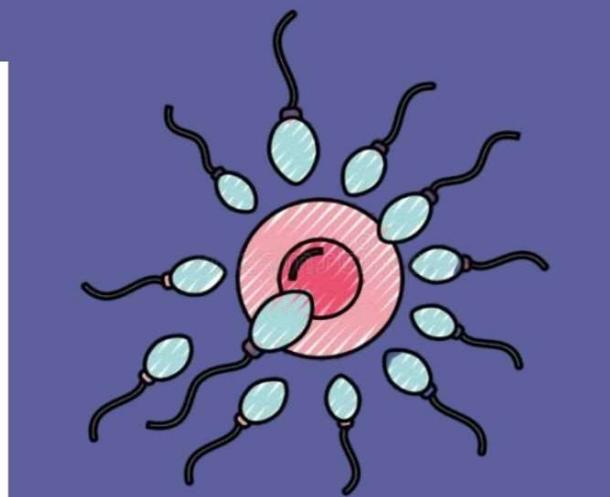
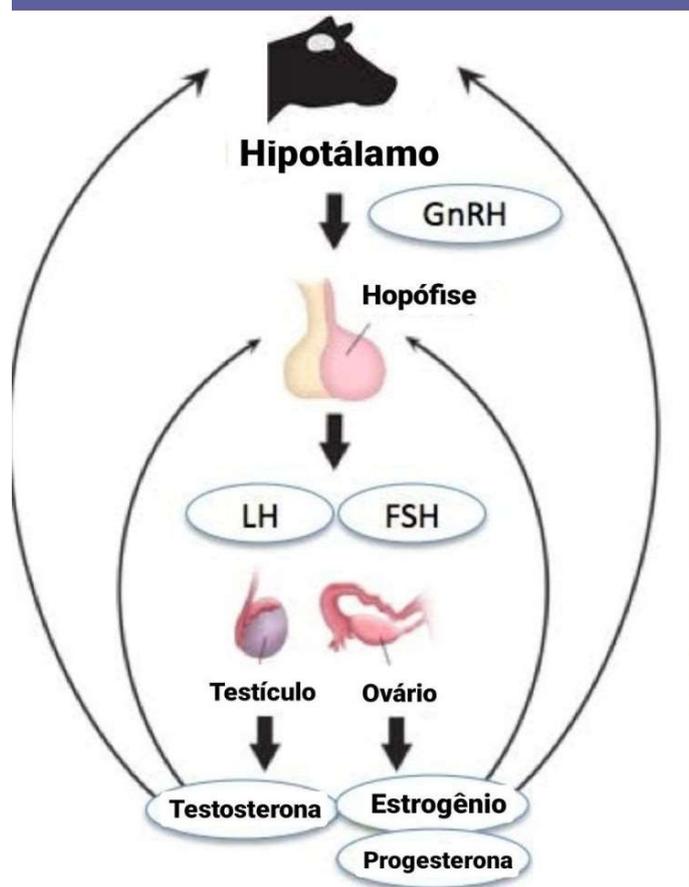




Emanuel Isaque Cordeiro da Silva



Endocrinologia da Reprodução Animal



4

ENDOCRINOLOGIA DA REPRODUÇÃO ANIMAL

Emanuel Isaque Cordeiro da Silva
Instituto Agrônômico de Pernambuco
Departamento de Zootecnia – UFRPE
Embrapa Semiárido

• OBJETIVO

Com essa unidade, o objetivo é apresentar o funcionamento do sistema endócrino e o controle que ele exerce sobre os processos reprodutivos. Logo, o estudante compreenderá que os processos endócrinos de um organismo não podem estar dissociados do que ocorre com o restante do organismo nem das alterações do entorno. Por essa razão, o sistema endócrino e o sistema nervoso se comunicam entre si, formando em seu conjunto o sistema neuroendócrino.

Sendo assim, o intuito desse trabalho é descrever as funções dos órgãos endócrinos mais importantes relacionados a reprodução, assim como o papel dos principais hormônios produzidos em cada um desses.

• INTRODUÇÃO

Os processos reprodutivos requerem uma estreita coordenação entre diferentes órgãos do aparelho reprodutivo, além de estarem acompanhados por mudanças metabólicas que permitem a adaptação do animal aos requerimentos de cada etapa dos processos que nele realizam-se. A reprodução deve ser capaz de responder ou ajustar-se as condições externas, como a época do ano, a disponibilidade de nutrientes, além da presença ou ausência de animais do sexo oposto. Essa coordenação e adaptação são alcançados graças a comunicação endócrina entre diversas células e órgãos.

• HIPOTÁLAMO

O hipotálamo é um órgão central do sistema neuroendócrino. Está constituído por uma região do sistema nervoso central estrategicamente localizado para receber informação de todos os órgãos dos sentidos; direta ou indiretamente recebe projeções provenientes da retina, dos bulbos olfatórios primários e secundários, o ouvido, a pele e os órgãos internos. Ademais, o hipotálamo possui receptores hormonais, receptores para substâncias como a glicose e os ácidos graxos, barorreceptores para registrar a pressão sanguínea, e os termo-receptores para a temperatura corporal.

Pode-se afirmar que o hipotálamo conhece o que está acontecendo dentro e fora do organismo, e conseqüentemente encontra-se em uma posição específica para tomar decisões transcendentais na vida do animal. Além disso, o hipotálamo regula funções

vitais como a fome, a sede e o sono. Também é um órgão encarregado de regular uma função que é essencial para a sobrevivência de qualquer espécie que nada mais é do que a reprodução e a perpetuação da espécie.

Apesar de sua grande importância, o hipotálamo representa uma pequena porcentagem de massa encefálica. É constituído por núcleos que são grupamentos de neurônios especializados. A maioria dos núcleos são bilaterais, situados um de cada lado do *tercer ventrículo* que é uma cavidade pequena que contém líquido cerebrospinal que ocupa o centro do hipotálamo. Em alguns casos os neurônios estão mais dispersos, ao qual em lugar de se denominar núcleos se alcunha de áreas hipotalâmicas (figura 1).

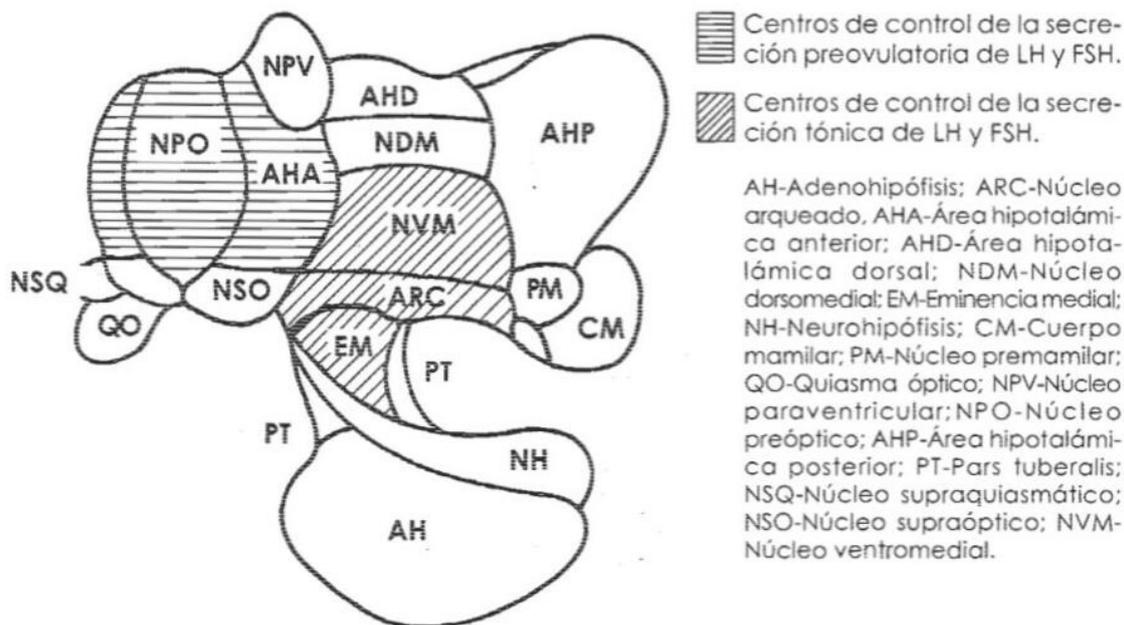


Figura 1: representação dos núcleos hipotalâmicos e hipófise. **Fonte:** ZARCO, 2008.

Os distintos núcleos ou áreas hipotalâmicas possuem diversas funções dependendo do tipo de neurônios existentes neles. Nas áreas pré-óptica e ventromedial localizam-se os neurônios produtores do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH), enquanto no núcleo arqueado estão os produtores de dopamina. Essas substâncias, assim como muitos outros neurohormônios produzidos pelo hipotálamo para estimular ou inibir a secreção de hormônios hipofisários, são liberados pelos axônios dos neurônios na eminência média. Nessa região, localizada entre o hipotálamo e a hipófise, se origina o sistema porta hipotálamo-hipofisário, que consiste em uma rede capilar que permite a passagem de substâncias desde a eminência média até a adenohipófise sem passar pela circulação geral. Dessa maneira evita-se que os neurohormônios se diluam antes de chegar a seu destino. Esse sistema permite o fluxo retrógrado de substâncias adenohipofisárias, estabelecendo assim um feedback de onda curta entre a adenohipófise e o hipotálamo (figura 2).

Entre os neurohormônios hipotalâmicos que atuam como fatores de liberação para hormônios adenohipofisários podemos citar o GnRH, o hormônio liberador de corticotropina (CRH), o hormônio liberador de tirotropina (TRH) e o hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH). Os hormônios hipotalâmicos que inibem a secreção

de hormônios adenohipofisários incluem a dopamina, que inibe a secreção de prolactina, a somatostatina, que inibe a secreção do hormônio do crescimento, e o hormônio inibidor das gonadotropinas (GnRH). Todos esses são produzidos por essa pequena massa encefálica e possuem grande importância sobre a vida do animal e a perpetuação de sua espécie através da reprodução.

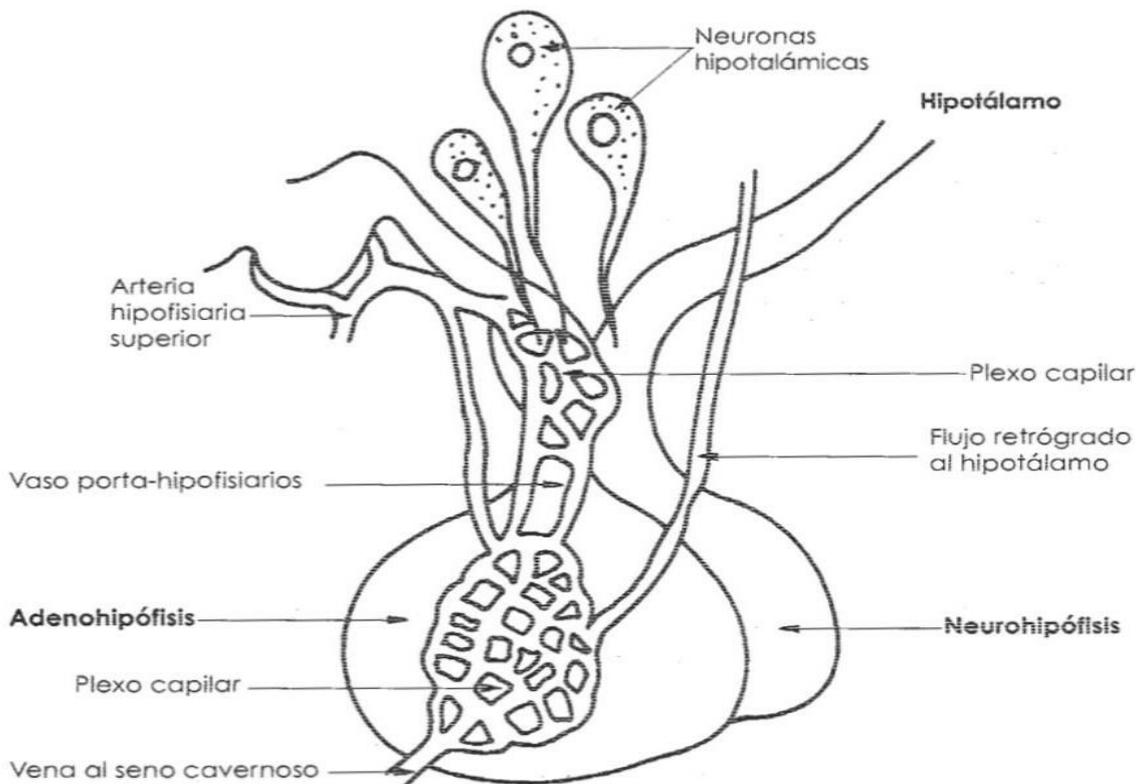


Figura 2: representação esquemática das células nervosas hipotalâmicas liberando neurohormônios aos vasos porta em direção a adenohipófise. Os pontos nos neurônios representam partículas de neurohormônios. **Fonte:** ZARCO, 2008.

Alguns neurônios hipotalâmicos, adicionalmente, secretam outros hormônios importantes como a ocitocina e a vasopressina, que não são liberadas na eminência média e sim na neurohipófise, já que os axônios dos neurônios que as produzem se prolongam sobre a estrutura, desde onde liberam esses hormônios diretamente em direção a circulação geral. Por isso, tanto a ocitocina como a vasopressina são hormônios hipotalâmicos, embora sejam liberadas na neurohipófise.

Os neurônios hipotalâmicos produzem uma grande quantidade de neurotransmissores através dos quais o hipotálamo envia sinais a outras regiões do próprio hipotálamo ou do resto do sistema nervoso contribuindo para a regulação das funções como a reprodução, o apetite, a sede, a temperatura corporal e a pressão arterial, assim como para influir sobre a geração de condutas, como a agressão ou a atividade sexual. Entre os neurotransmissores produzidos no hipotálamo encontramos aminas (dopamina, adrenalina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina, histamina e GABA), neuropeptídeos (kisspeptina, substância P, peptídeo intestinal vasoativo, neurotensina, peptídeos opioides, galanina, endotelina, neuropeptídeo Y, colicistoquinina, neuroquinina, etc.), e aminoácidos (glicina e glutamato). Alguns desses neurotransmissores também são transportados pelo

sistema porta hipotálamo-hipofisário para intervir na secreção dos hormônios hipofisários. Por exemplo, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) estimula a liberação de prolactina, hormônio de crescimento e ACTH.

Ritmos circadianos e circanuais

Nenhuma análise do sistema neuroendócrino pode considerar-se completo sem uma breve descrição dos mecanismos mediante os quais são regulados os ritmos circadianos e circanuais do organismo. Os ritmos circadianos são ritmos com duração aproximada de 24 h que são gerados de forma endógena em diversos órgãos e sistemas. A existência desses ritmos não depende do dia ou da noite, já que seguem manifestando-se em situações de luz ou obscuridade contínua. No entanto, em condições normais, os ritmos circadianos endógenos são colocados conforme o ciclo de luz-obscuridade (foto-período).

Dentro do organismo há áreas do hipotálamo denominadas núcleos supraquiasmáticos, os quais possuem a capacidade de “ver” o início do dia e o início da noite graças ao recebimento de informações provenientes da retina, através do trato nervoso retino-hipotalâmico. Esse trato transmite a informação luminosa captada pelas células especializadas da retina denominadas “células ganglionares fotossensíveis”, as que contém um pigmento conhecido como melanopsina que responde a comprimentos de onda na faixa azul. Com a informação que chega ao núcleo supraquiasmático através do trato nervoso retino-hipotalâmico chega na hora um relógio intrínseco cujas oscilações - com períodos de 24 h- consistem em ondas de expressão e inibição de “genes relógio”. O “relógio intrínseco” do núcleo supraquiasmático emite projeções neurais a outras áreas do SNC, e utiliza para isso neurotransmissores como o VIP. Os núcleos supraquiasmáticos põem a tempo outros “relógios gênicos” situados em diferentes tecidos e órgãos, os que por sua vez podem colocar na hora outros para sincronizar os diversos ritmos circadianos do organismo. Outro órgão involucrado no controle dos ritmos circadianos é a glândula pineal, que também recebe informação proveniente dos núcleos supraquiasmáticos, que chega a essa depois de passar pelo gânglio cervical superior. O principal hormônio da glândula pineal é a melatonina, a qual é secretada durante as horas de escuridão. Através de um complexo sistema que involucra a existência de ritmos de fotossensibilidade e a determinação de mudanças no comprimento do dia, a informação proporcionada pelas concentrações de melatonina indica ao animal não apenas a hora do dia, mas também a época do ano em que se encontra. Assim os núcleos supraquiasmáticos, a glândula pineal e a secreção de melatonina intervêm na regulação de ritmos circanuais, tais como a estacionalidade e a mudança de pelos.

Hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH)

É um decapeptídeo que, como o nome sugere, controla a liberação das duas gonadotropinas hipofisárias, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH). No caso da secreção do FSH, o GnRH atua simplesmente como fator permissivo, em cuja presença os gonadotropos da hipófise liberam pulsos do FSH a um

ritmo relativamente constante. Em contrapartida, no caso do LH existe uma relação muito mais estreita, uma vez que cada pulso de secreção de GnRH é seguido por um pulso de secreção de LH. Assim, a frequência de secreção do LH é totalmente controlada pelo hipotálamo através de variações na frequência de secreção do GnRH.

No hipotálamo, tanto do macho como da fêmea, existe um gerador de pulsos de GnRH, cuja frequência relativamente contínua pode variar de acordo com a época do ano, a etapa do ciclo estral, a idade do animal e o estado nutricional. Da frequência desta secreção, conhecida como secreção tônica, depende na fêmea a geração de um maior ou menor desenvolvimento folicular. Durante a fase lútea do ciclo estral também é secretada GnRH para estimular a liberação de pulsos de LH necessários para promover a função do corpo lúteo. Nesta fase, a frequência de secreção de GnRH é muito mais reduzida do que durante a fase folicular. No macho, a produção tônica de GnRH estimula a secreção de LH e FSH necessárias para manter um funcionamento testicular adequado.

Além disso, somente na fêmea, existe um gerador de pulsos no hipotálamo cuja frequência de secreção é em forma cíclica que suscita a secreção de um pico pré-ovulatório de GnRH, que é induzido pelos estrogênios provenientes dos folículos maduros. Este pico pré-ovulatório de GnRH resulta na secreção de um pico pré-ovulatório de LH. No macho não existe a secreção cíclica.

Na rata encontram-se duas áreas distintas para os dois tipos de secreção de GnRH, já que a secretada em forma tônica provém de neurônios localizados na área ventromedial do hipotálamo (hipotálamo médio-basal) enquanto o pico pré-ovulatório se origina em neurônios da área pré-óptica. Em contraste, nos primatas, o hipotálamo ventromedial é responsável pela produção tônica e cíclica de GnRH. Em todos os casos, os neurônios produtores de GnRH derramam sua secreção na eminência média do hipotálamo, onde a GnRH penetra os capilares do sistema de suporte hipotálamo-hipofisário, através do qual chega aos gonadotrofos da adenohipófise para estimular a secreção de LH e FSH.

Em animais pré-púberes, animais em anestro estacional e animais noutras condições em que é conveniente inibir a reprodução (por exemplo, animais que estão a amamentar uma cria) os estrogênios provenientes dos folículos ovários em desenvolvimento inibem o gerador hipotalâmico tônico de pulsos de GnRH, reduzindo a frequência de secreção do neurohormônio. Em contraste, durante a época reprodutiva do animal adulto o estradiol não é capaz por si mesmo de retroalimentar negativamente a secreção de GnRH hipotalâmico, o que permite o desenvolvimento folicular até chegar à ovulação. Durante a época reprodutiva a secreção de GnRH é inibida principalmente pela presença de progesterona, pelo que a sua frequência de secreção é reduzida durante a fase lútea do ciclo estral, bem como durante a gestação.

A GnRH atua principalmente a nível adenohipofisário, embora possa ter funções importantes a nível cerebral, mediando processos de receptividade sexual, bem como alguns efeitos diretos a nível gonadal. O GnRH também atua como neurotransmissor no hipotálamo, já que os neurônios de GnRH têm receptores para esta substância e estabelecem conexões entre si, o que permite a secreção sincronizada de muitos neurônios, já que cada uma delas ao secretar GnRH induz a secreção da mesma por parte de outros neurônios com as que faz sinapses.

Na forma terapêutica, o GnRH é utilizado como um indutor da ovulação e do desenvolvimento folicular, bem como no tratamento de cistos foliculares e luteinizados da vaca.

Gerador de pulsos de GnRH: como supracitado, a frequência de secreção dos pulsos de GnRH pode ser alterada como resposta a fatores externos, como a época do ano ou o nível de nutrição; ou internos, como a presença de progesterona secretada pelo corpo lúteo ou de estradiol secretado pelos folículos ovarianos. Da frequência de secreção de GnRH dependerá a frequência de secreção de LH, o que determinará se um folículo ovárico pode ou não se desenvolver até ao estado pré-ovulatório.

Embora se saiba que os neurônios que secretam a GnRH são capazes de gerar pulsos rítmicos por si mesmos (possuem uma espécie de marcapasso interno), e que podem sincronizar-se entre eles mediante interconexões sinápticas; durante muito tempo não se soube como modificam o seu ritmo de secreção em resposta a outros fatores internos ou externos para formar um gerador de pulsos de GnRH capaz de responder a esses fatores.

Na última década descobriu-se que no próprio hipotálamo existem neurônios que produzem kisspeptina, que é um polipeptídeo com grande poder para estimular os neurônios produtores de GnRH. Os neurônios produtores de kisspeptina têm receptores para progesterona, estrogênios, melatonina, leptina, feromônios, e para muitas outras substâncias, por isso recebem informação muito variada sobre fatores internos e externos. Por exemplo, a presença de progesterona pode indicar que existe um corpo lúteo (um fator interno), enquanto a melatonina informa sobre a duração do fotoperíodo (um fator externo) e as concentrações de leptina informam sobre as reservas de gordura do animal (um fator interno que, por sua vez, depende de fatores externos como a disponibilidade de alimentos). Desta forma, os neurônios que secretam kisspeptina levam em conta toda a informação disponível para decidir sua frequência de disparo. Um tipo especial de neurônios produtores de kisspeptina também secretam neurokinina e dinorfina. Estes neurônios (neurônios KNDy) têm a capacidade de gerar pulsos de kisspeptina e de modificar a frequência destes pulsos de acordo com fatores internos e externos. Os neurônios KNDy se conectam diretamente com os neurônios produtores de GnRH, assim cada pulso de Kisspeptina é seguido por um pulso de secreção de GnRH. Ou seja, o "gerador de pulsos" de GnRH é regulado principalmente pelos neurônios produtores de kisspeptina.

Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)

É um neuropeptídeo constituído por 41 aminoácidos, que é produzido por neurônios hipotalâmicos que enviam seus axônios para a eminência média, onde a liberam para que chegue através do sistema porta às células corticotrópicas da adenohipófise. Lá provoca a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez viaja para o córtex adrenal para estimular a secreção de cortisol. Existem muitas condições, a maioria delas de tipo metabólico, como a hipoglicemia que provoca a secreção de CRH. Também é secreta em resposta a condições estressantes. No caso da reprodução, o processo de parto começa com a liberação de CRH pelo hipotálamo fetal, o que

desencadeia uma cascata de eventos que culminam na expulsão do feto. A secreção do CRH também ocorre durante a lactação, o que induz a secreção do cortisol necessário para o correto funcionamento da glândula mamária.

Fatores que afetam a secreção de prolactina

A secreção de prolactina é regulada principalmente pela dopamina, por sua vez, produzida por neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo que secretam esta substância para a circulação portal da eminência média. A principal função da dopamina é atuar nas células hipofisárias produtoras de prolactina (lactotrofos), inibindo a sua função; por outras palavras, a dopamina atua como hormônio inibidor da prolactina. A prolactina é o único hormônio hipofisário regulado principalmente por um hormônio hipotalâmico inibidor, de tal forma que a desconexão entre o hipotálamo e a hipófise resulta numa acentuada elevação na secreção de prolactina, ao contrário do que acontece com todos os outros hormônios hipofisários, que deixam de secretar-se quando a adenohipófise é desconectada do hipotálamo.

Quando existem condições que exigem a secreção de prolactina, como ocorre durante a lactação, ocorrem mudanças no sistema nervoso que resultam na inibição da secreção de dopamina, pelo que a prolactina é liberada da repressão a que tinha estado sujeita.

Sabe-se que no hipotálamo se produzem várias substâncias capazes de estimular a secreção de prolactina, tais como o TRH. Quando se exige a secreção de uma quantidade significativa de prolactina, como a que ocorre quando a glândula mamária é estimulada pela sucção da cria, produz-se a secreção de TRH além de deixar-se de secretar dopamina.

Ocitocina

É um nonapeptídeo produzido em grandes neurônios dos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo, que constituem o sistema magnocelular do hipotálamo. Os axônios destes neurônios se estendem até a neurohipófise, que é onde secretam O hormônio. A ocitocina é liberada durante a amamentação em resposta ao estímulo provocado pela sucção da cria. Também pode ser liberado através de um reflexo condicionado. Este hormônio viaja até a glândula mamária, onde provoca a contração das células mioepiteliais necessárias para a queda do leite. A ocitocina também é secretada em resposta à estimulação mecânica dos genitais femininos, especialmente do cérvix e provoca contrações uterinas que são importantes para o transporte de gametas, o processo de parto e a involução uterina. A ocitocina também é importante para gerar na mãe o vínculo com a sua cria.

• HIPÓFISE

A hipófise, ou glândula pituitária, é constituída pela hipófise anterior ou adenohipófise, hipófise posterior ou neurohipófise e hipófise intermédia. A hipófise localiza-se

numa cavidade do osso esfenoide chamada cadeira turca. Esse osso forma o chão do crânio e o teto do palato.

A hipófise anterior é o órgão mais irrigado dos mamíferos, recebe o sangue proveniente do hipotálamo através da circulação portal; e das artérias hipofisárias média e inferior. É também uma estrutura de origem epitelial derivada eletromagneticamente do epitélio do palato. Possui células especializadas na produção de gonadotropinas (gonadotropos), prolactina (lactotropos), hormônio do crescimento (somatotropos), hormônio estimulante da tireoide (tirotropos), bem como de ACTH (corticotropos). Produz também outras substâncias como peptídeos opioides e hormônio estimulante dos melanócitos. Todas estas células estão sujeitas a uma regulação hipotalâmica por meio de neurohormônios liberadores ou inibidores que chegam à adenohipófise através do sistema denominado porta-hipotálamo-hipofisário. Este sistema se inicia com uma rede capilar na eminência média do hipotálamo, que é drenado por veias portais que descem pelo pescoço da hipófise até a hipófise anterior, onde voltam a formar uma rede capilar que permite a saída das substâncias que foram recolhidas no hipotálamo.

A neurohipófise, por sua vez, é uma estrutura de tipo nervoso composta principalmente por prolongamentos de neurônios hipotalâmicos cujos axônios se estendem até ela, e de onde despejam seus produtos de secreção para a circulação geral. Os principais hormônios secretados neste lugar são a ocitocina e a vasopressina.

A hipófise intermediária é pouco importante em mamíferos, embora em outros vertebrados é essencial pela sua secreção hormonal estimulante de melanócitos, que regula as alterações na pigmentação da pele.

Gonadotropinas

Como o seu nome indica, são hormônios que têm a função principal de estimular o funcionamento das gônadas masculina e feminina. O hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) são produzidos em células basófilas chamadas gonadotropos, que podem constituir até 20% das células da adenohipófise. Como já mencionado, a ação reguladora de GnRH não é idêntico para ambas gonadotropinas. No caso do FSH, o efeito do GnRH consiste essencialmente em estimular a sua síntese, por isso basta a presença de pulsos infrequentes de GnRH para que secrete FSH em forma paulatina, de modo que uma maior frequência de secreção de GnRH não resulta em um aumento na secreção de FSH. Em contraste, no caso da LH, o GnRH estimula a síntese de LH e a secreção do hormônio armazenado em grânulos de secreção, de modo que cada vez que ocorre um pulso de GnRH, a hipófise responde com um pulso de LH. Ao aumentar a frequência de secreção de GnRH aumenta também a de LH. Além disso, o GnRH tem um efeito regulatório positivo sobre os seus próprios receptores na hipófise, portanto, a amplitude de cada pulso de LH é maior quando o GnRH é secretado de forma frequente do que quando secretado de forma pouco frequente. Embora a GnRH seja o principal hormônio regulador da secreção de gonadotropinas, a função dos gonadotropos pode também ser modulada por outros hormônios, como a inibina, que inibe a secreção do FSH; e do hormônio inibidor de gonadotropinas (GnIH) descoberto há poucos anos.

Na fêmea, as gonadotropinas estimulam sequencialmente o crescimento folicular, a secreção de estrogênios, a maturação dos ovócitos, da ovulação, do desenvolvimento do corpo lúteo e secreção de progesterona. Durante a maior parte do ciclo estral as gonadotropinas são secretadas em forma tônica, ou seja, em pequenos pulsos secretados a intervalos regulares. Nesta fase, o LH atua exclusivamente sobre as células da teca interna do folículo ovárico, nas quais estimula a produção de androgênios, enquanto o FSH é necessário para estimular nas células da granulosa a conversão de androgênios para estrogênio. Ambas as células são necessárias para a produção de estrogênios.

Estrogênios provenientes do folículo, agem em conjunto com o FSH, promovendo o desenvolvimento do próprio folículo, estimulando a mitose das células da granulosa, bem como a secreção de líquido folicular. O FSH, por sua vez, induz no folículo a secreção de inibição, a qual retroalimenta negativamente sobre a hipófise, inibindo a secreção de FSH. Quando um folículo é encontrado em estágios avançados de desenvolvimento produz-se uma redução nas concentrações circulantes de FSH. Esse folículo, no entanto, é capaz de continuar o seu desenvolvimento, porque para esse momento foram gerados nas células da granulosa receptores para LH, hormônio que estimula a maturação final do folículo dominante.

Conforme as células esteroidogênicas do folículo aumentam em número e atividade, estrogênios são produzidos em quantidades crescentes, até que atinjam um limiar que retroalimenta positivamente sobre o hipotálamo, provocando a liberação de um grande pico de GnRH, que por sua vez induz a secreção do pico pré-ovulatório de LH. Como resposta a esse pico o folículo sofre uma série de mudanças que resultam na ovulação. O pico pré-ovulatório de LH, da mesma forma, inicia o processo de luteinização das células foliculares. Depois da ovulação é mantida uma secreção tônica de pulsos pequenos e pouco frequentes de LH, que são necessários para completar a formação do corpo lúteo e estimular nele a secreção de progesterona.

No macho o LH induz a produção de testosterona pelas células de Leydig, enquanto o FSH estimula a conversão destes andrógenos a estrogênios nas células de Sertoli, bem como a secreção de inibição, e a produção da proteína ligadora de andrógenos (ABP). O LH e o FSH, portanto, são necessárias para a espermatogênese.

Prolactina

A prolactina é um hormônio proteico formado por quase 200 aminoácidos, com uma sequência semelhante ao hormônio do crescimento e aos lactógenos placentários devido a que esses hormônios fazem parte de uma família que evoluiu a partir de um único gene primitivo. A prolactina é produzida em células da adenohipófise denominadas lactotrofos. Como o nome indica, a principal função da prolactina é estimular a secreção de leite, mas também estimula o comportamento materno e tem alguns efeitos sobre a função gonadal. Nos roedores a prolactina é indispensável para a formação e manutenção do corpo lúteo, o que não ocorre nos animais domésticos, que só necessitam de LH para ambas funções.

Como já mencionado, a secreção de prolactina é regulada principalmente pela dopamina, que atua como um fator inibidor de origem hipotalâmica. Na literatura acerca

da reprodução animal sabe-se da existência de um ou vários fatores liberadores (entre esses fatores destaca-se a TRH) provenientes do hipotálamo, que podem ajudar a explicar a resposta aguda da prolactina a fatores como o estresse, o exercício, o fotoperíodo, o sono e a amamentação.

Durante a gestação os níveis de prolactina são elevados e agem em conjunto com outros hormônios como a progesterona, estrogênios, lactógenos placentários, insulina e cortisol, promovendo o desenvolvimento do tecido mamário.

Estrogênios presentes durante o parto induzem também a secreção de uma grande quantidade de prolactina, a qual estimula a síntese de caseína (principal proteína do leite) e de lactose (principal açúcar no leite) nas células alveolares da glândula mamária. Depois, o estímulo sobre a glândula mamário provocado pela amamentação induz a secreção da prolactina necessária para manter a lactação.

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

É um polipeptídeo constituído por 39 aminoácidos produzido por células da adeno-hipófise denominadas corticotropos. A secreção de ACTH é estimulada principalmente pela CRH de origem hipotalâmica. O principal efeito do ACTH é estimular o córtex adrenal, onde promove, entre outras substâncias, a secreção de cortisol, hormônio que exerce um efeito de retroalimentação negativa sobre a secreção de ACTH.

O cortisol tem importantes efeitos metabólicos e intervém em processos centrais para a reprodução, como o parto e a lactação.

• GLÂNDULA PINEAL

Esta glândula é muito importante na regulação da estacionalidade reprodutiva. O principal hormônio pineal é a melatonina, cuja secreção é estimulada durante as horas de escuridão e é inibida pela luz. A informação luminosa captada pela retina atinge os núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo através do trato nervoso retino-hipotalâmico. Dos núcleos supraquiasmáticos esta informação viaja à pineal através do gânglio cervical superior, de onde saem as fibras noradrenérgicas eferentes que inervam a glândula pineal. Através de um sistema complexo que envolve a existência de ritmos de fotossensibilidade, a informação fornecida pelas concentrações de melatonina indica ao animal a hora do dia e a época do ano em que se encontra.

• HORMÔNIOS GONODAIS

Os principais hormônios produzidos nas gônadas são hormônios esteroides. Este grupo hormonal é constituído por substâncias de natureza lipídica derivadas do colesterol. Em todas as células esteroideogênicas o colesterol deve ser transformado em pregnenolona como primeiro passo da rota biosintética. Uma vez produzida, a pregnenolona pode sofrer transformações adicionais até formar os vários hormônios esteroides. A identidade do hormônio produzido, finalmente, pela célula dependerá das enzimas presentes nela. Os primeiros esteroides que se formam são progestágenos, que podem sofrer transformações

adicionais para se tornarem andrógenos, que por sua vez podem ser aromatizados para produzir estrogênio. Isto significa que os andrógenos (hormônios masculinos), não são exclusivos dos machos, nem os estrogênios (hormônios femininos) são exclusivos das fêmeas. No macho as células de Leydig são análogos funcionais das células da teca interna da fêmea, pelo que têm receptores para LH e produzem andrógenos quando estimulados por esta gonadotropina. Por sua vez, as células de Sertoli são análogos funcionais das células da granulosa, pelo que têm receptores para FSH e respondem a este hormônio ativando a aromatização de andrógenos a estrogênios (figuras 3 e 4).

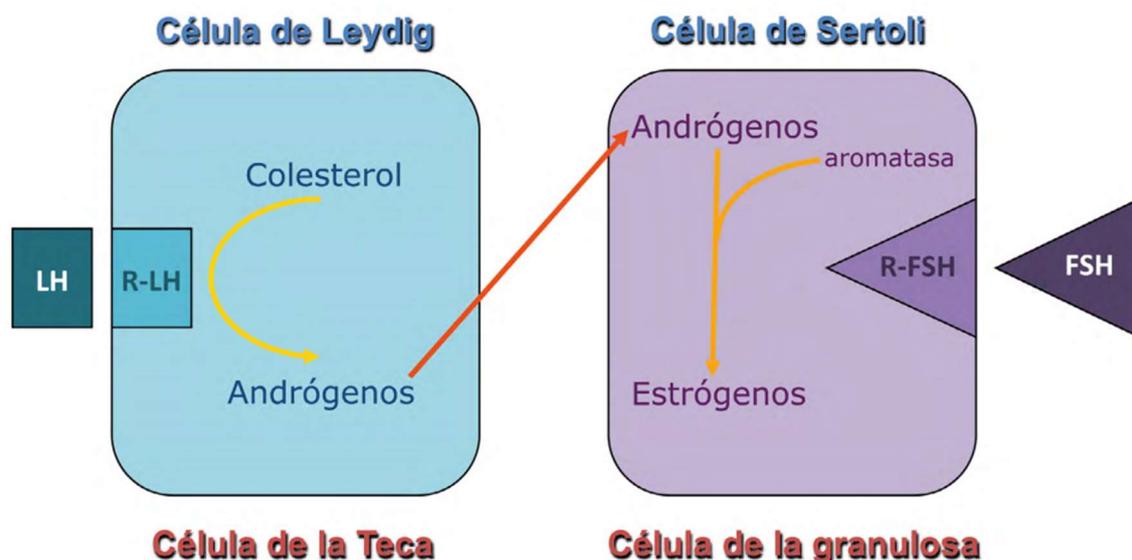


Figura 3: esteroidogênese em células gonadais. Fonte: ZARCO, 2018.

Deve considerar-se que, embora os dois sexos produzam estrogênios e androgênios, a atividade proporcional dos dois tipos de células (Leydig e Sertoli, granulosa e teca) é diferente entre os sexos. Assim, o resultado líquido é uma maior produção e secreção de estrogênio nas fêmeas, e uma maior produção e secreção de andrógenos nos machos.

Outra característica importante dos hormônios esteroides é que circulam na corrente sanguínea em forma conjugada, isto é que se encontram unidos a proteínas transportadoras específicas.

Progesterona

É produzida, sobretudo, pelas células do corpo lúteo, mas também secretada na placenta de algumas espécies. Este hormônio age sinergicamente com estrogênios em várias funções reprodutivas que incluem o crescimento do epitélio glandular do útero e, também, da glândula mamária.

A maior parte das funções da progesterona tem por objetivo a conclusão bem sucedida da gestação após a concepção. A progesterona inibe a conduta sexual, que pode ser arriscada para uma gestação já estabelecida; inibe as contrações uterinas, provoca o fechamento do cérvix e estimula as glândulas endometriais a secretar produtos que em

conjunto são chamados leite uterino ou histotrofe, que alimentam o embrião principalmente antes de ser implantado. A progesterona também regula a expressão de grande quantidade de genes envolvidos em processos como a formação e crescimento da placenta, a vascularização da mesma e o transporte de nutrientes para o feto. A progesterona retroalimenta negativamente sobre a secreção de GnRH e gonadotropinas; inibe o desenvolvimento folicular e a ovulação, pelo que na maioria das espécies não se produzem ovulações durante a fase lútea do ciclo nem durante a gestação. A progesterona e os progestágenos sintéticos são amplamente utilizados para o controle artificial da reprodução.

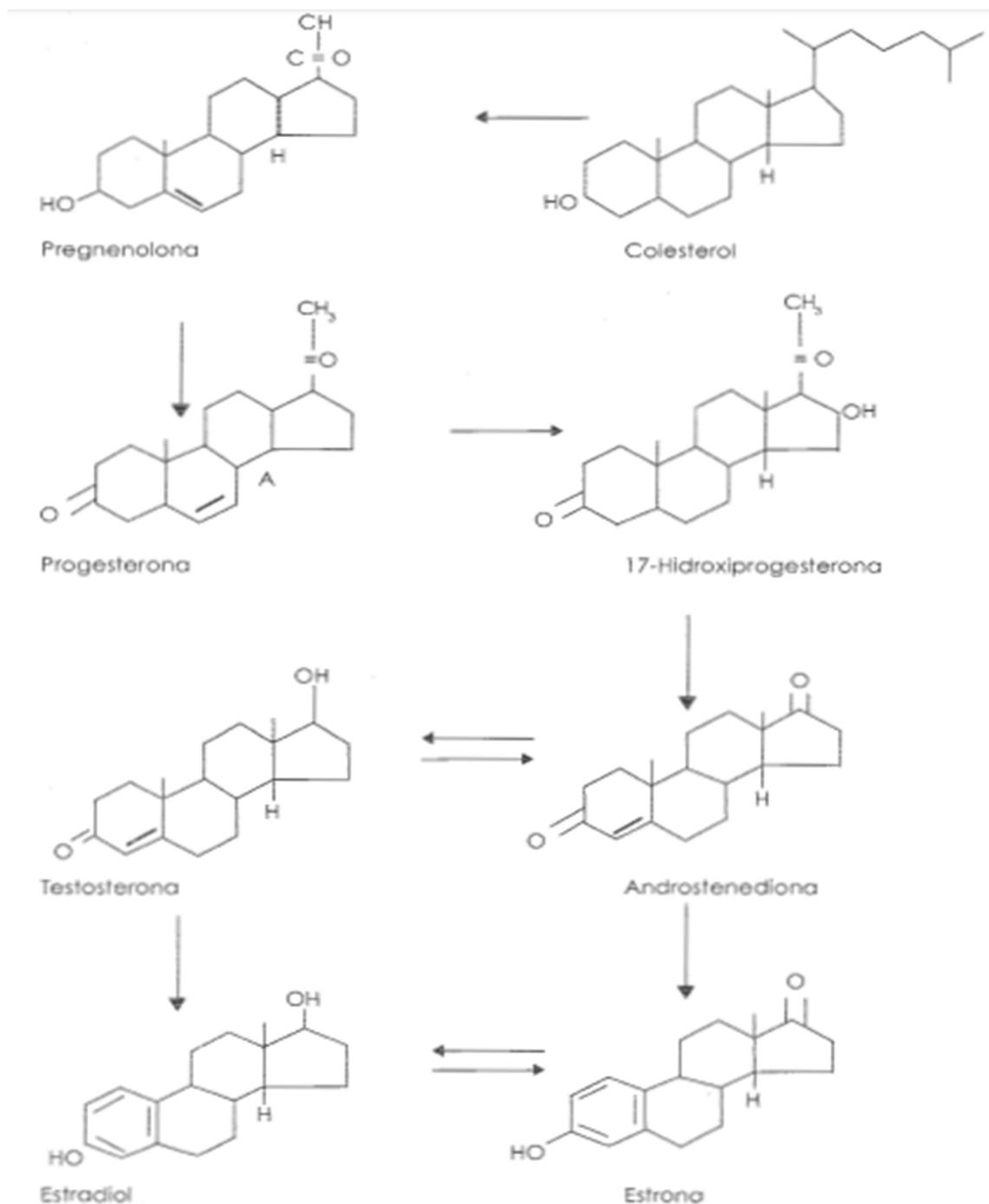


Figura 4: esteroidogênese. Fonte: ZARCO, 2008.

Andrógenos

São produzidos pelas células de Leydig do testículo no macho e nas células da teca interna dos folículos ovarianos na fêmea. Ambos os tipos de células sintetizam testosterona e androstenediona a partir de colesterol, por isso são células esteroidogênicas. Tanto as células de Leydig como as da teca interna têm receptores para LH e a ligação deste hormônio aos seus receptores estimula o transporte do colesterol para a face interna da membrana mitocondrial interna, onde se realiza a sua transformação em pregnenolona. Se segue a rota biosintética para a formação de andrógenos, outras enzimas transformam depois, à pregnenolona. O principal andrógeno natural é a testosterona, embora as gônadas também produzam androstenediona.

No macho da maioria dos mamíferos, os efeitos dos andrógenos estão destinados a conseguir que este tenha o maior número de filhos possível com o maior número de fêmeas possível. Para isso, não só estimulam a espermatogênese e o funcionamento dos órgãos reprodutivos, e sim provocam uma série de mudanças físicas e comportamentais orientados a atrair as fêmeas (caracteres sexuais secundários, condutas de cortejo, produção de feromônios) a copular com os mesmos (libido, condutas de aproximação, exploração, montagem, penetração e ejaculação) e a competir com outros machos pelas fêmeas (efeitos anabólicos sobre a musculatura, comportamento de agressividade, comportamento territorial,).

Embora na fêmea os efeitos dos andrógenos sejam menos evidentes, em algumas espécies são necessários para um comportamento sexual adequado. Por outro lado, os andrógenos servem como precursores dos estrogênios, pelo que as fêmeas têm primeiro que produzir andrógenos para depois transformá-los em estrogênios.

Estrogênios

São produzidos nas células granulosas do folículo ovárico das fêmeas e nas células de Sertoli do testículo dos machos a partir da aromatização de andrógenos produzidos pelas células da teca interna (fêmea) ou pelas células de Leydig (machos). Quando o FSH se liga ao seu receptor nas células da granulosa ou nas de Sertoli, ativa-se a enzima aromatase, que resulta na conversão de andrógenos a estrogênios. A produção de estrogênios por parte do folículo aumenta exponencialmente conforme o mesmo atinge maiores graus de desenvolvimento, o que se deve ao aumento no número de células da granulosa que se produz de acordo com este processo.

A grande maioria dos efeitos dos estrogênios nas fêmeas visa alcançar a concepção (a principal missão dos estrogênios é que as fêmeas permaneçam grávidas). Consequentemente, os estrogênios têm efeitos físicos e comportamentais orientados para atrair o macho, tais como o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários da fêmea; vermelhidão da vulva durante o estro em algumas espécies; a produção de feromonas; o comportamento de lordose ou a busca ativa do macho, só para mencionar alguns. Promovem, além disso, a conduta de receptividade sexual necessária para permitir a cópula, preparam os órgãos genitais femininos para a mesma e para o transporte bem sucedido dos espermatozoides para o oviduto. Os estrogênios induzem igualmente um

espessamento do epitélio vaginal, um aumento das defesas a nível genital, a produção de muco cervical, a abertura do cérvix e o aumento das contrações uterinas. Os estrogênios são essenciais para desencadear o pico pré-ovulatório de LH, permitindo assim que o ovócito esteja presente no oviduto quando chegam os espermatozoides.

Outros hormônios ováricos

No ovário de algumas espécies produzem-se diversos hormônios de natureza polipeptídica em diferentes momentos do ciclo reprodutivo. Por exemplo, no corpo lúteo de ruminantes produz ocitocina, que possui um importante papel na regressão do corpo lúteo ao final do diestro; igualmente nos corpos lúteos da porca e da rata gestantes produz-se relaxina, necessária para uma gestação e parto normais, e nos folículos da maioria das espécies produz-se IGF-1 para estimular o desenvolvimento folicular e esteroidogênese.

No ovário, se produzem prostaglandinas em diversos momentos, como durante o processo de ovulação ou durante a destruição do corpo lúteo em primatas.

A **inibina** é um hormônio de natureza glicoproteica produzido pelas células de Sertoli do macho e pelas células da granulosa da fêmea. Em ambos os casos, a secreção deste hormônio é estimulada pelo FSH. O principal efeito da inibição é dado a nível hipofisário, onde inibe a secreção do FSH. Desta maneira, a inibina constitui um mecanismo de retorno negativo específica sobre a secreção de FSH, que permite que em certos momentos que a hipófise deixe de secretar FSH apesar de estar sendo estimulada pelo GnRH, enquanto a secreção do LH é mantida devido a seu hormônio não é reprimida pela inibição. Este processo torna possível para que um ou vários folículos dominantes - dependendo da espécie- impeçam, mediante a produção de inibina, que o FSH continue promovendo o desenvolvimento dos folículos menos avançados, enquanto os folículos dominantes podem continuar crescendo porque suas células da granulosa já adquiriram receptores para LH, pelo que já não são dependentes do FSH. Em conjunto com estrogênio, a inibina desempenha um papel primordial na determinação dos índices ovulação e no estabelecimento da dominação folicular.

• HORMÔNIOS UTERINOS

Na maioria das espécies domésticas a regressão do corpo lúteo é provocada pela prostaglandina F2 alfa (PGF2 α) de origem uterina.

A PGF2 α ocorre no útero e atinge a circulação ovárica (figura 5), portanto a circulação lútea, por diferentes vias segundo a espécie. Em ruminantes existe uma estreita associação entre a veia uterina e a artéria ovárica, permitindo que o hormônio presente no sangue venoso uterino se espalhe através das paredes dos vasos para o sangue arterial que se dirige para o ovário. Este mecanismo local de contracorrente permite que a prostaglandina chegue ao corpo lúteo sem passar pela circulação geral, onde seria rapidamente destruída por potentes enzimas presentes nos pulmões. No caso da égua a PGF2 α uterina tem de seguir a via sistêmica para alcançar o ovário, já que nesta espécie não existe a estreita relação anatômica entre veia uterina e a artéria ovárica; enquanto na porca se verificou tanto a via local como a sistêmica.

No útero da égua produz-se outro hormônio, a ocitocina, que é secretada por células endometriais para atuar em receptores das células do miométrio, nas quais estimula a secreção de $\text{PGF}_2\alpha$, com a qual estabelece um ciclo de retroalimentação positiva para gerar os pulsos de $\text{PGF}_2\alpha$ responsáveis pela destruição do corpo lúteo.

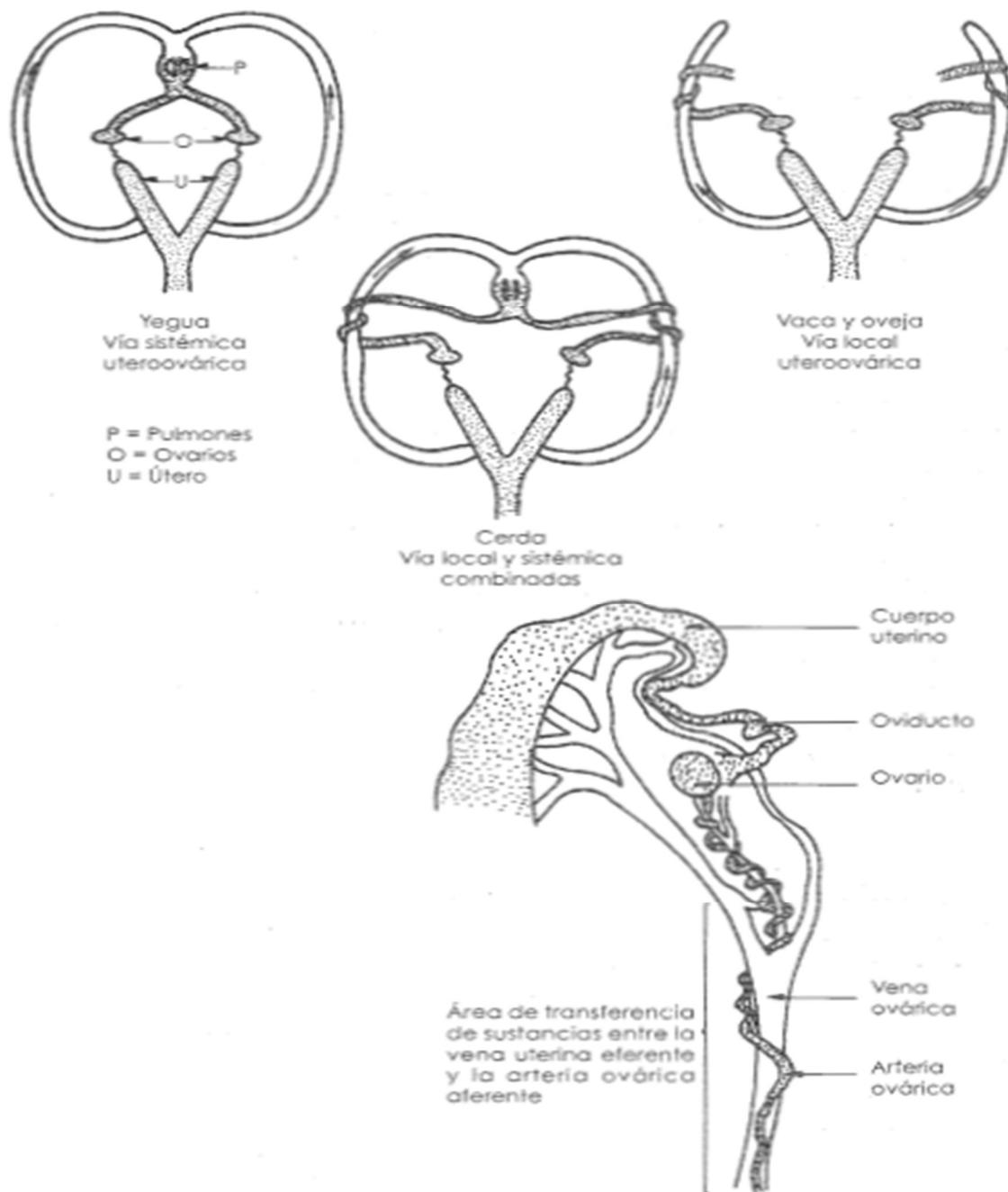


Figura 5: circulação útero-ovárica em diferentes espécies. **Fonte:** ZARCO, 2008.

• HORMÔNIOS PLACENTÁRIOS

Os hormônios placentários incluem a gonadotropina coriônica equina (eCG), a gonadotropina coriônica humana (hCG), os lactógenos placentários, a progesterona, e alguns estrogênios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEARDEN, Henry Joe *et al.* **Reproducción animal aplicada**. México: Manual Moderno, 1982.
- BECKER, Jill B. *et al.* (Ed.). **Behavioral endocrinology**. Mit Press, 2002.
- BITTAR, Edward (Ed.). **Reproductive endocrinology and biology**. Elsevier, 1998.
- CABALLERO, S. *et al.* **Fisiología veterinaria e introducción a los procesos productivos**. México: FMVZ-UNAM, 2010.
- CUNNINGHAM, James. **Tratado de fisiología veterinária**. Elsevier Health Sciences, 2011.
- CUPPS, Perry T. (Ed.). **Reproduction in domestic animals**. Elsevier, 1991.
- DUKES, Henry Hugh; SWENSON, Melvin J.; REECE, William O. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. Editora Guanabara Koogan, 1996.
- FELDMAN, Edward C. *et al.* **Canine and feline endocrinology-e-book**. Elsevier health sciences, 2014.
- FUSCO, Giuseppe; MINELLI, Alessandro. **The Biology of Reproduction**. Cambridge University Press, 2019.
- HAFEZ, Elsayed Saad Eldin; HAFEZ, Bahaa. **Reprodução animal**. São Paulo: Manole, 2004.
- HERNÁNDEZ PARDO, Blanca. **Endocrinología: Lo esencial de un vistazo**. México: Panamericana, 2016.
- HYTTEL, Poul; SINOWATZ, Fred; VEJLSTED, Morten. **Embriologia veterinária**. São Paulo: Elsevier Brasil, 2012.
- ILLERA MARTIN, Mariano. **Endocrinología veterinaria y fisiología de la reproducción**. Madrid: COLIBAC, 1984.
- MELMED, Shlomo (Ed.). **The pituitary**. Londres: Academic press, 2010.
- PINEDA, Mauricio H. *et al.* **McDonald's veterinary endocrinology and reproduction**. Iowa state press, 2003.
- PLANT, Tony M.; ZELEZNIK, Anthony J. (Ed.). **Knobil and Neill's physiology of reproduction**. New York: Academic Press, 2014.
- SANDERS, Stephan. **Endocrine and reproductive systems**. Elsevier Health Sciences, 2003.
- SQUIRES, E. James. **Applied animal endocrinology**. Cabi, 2010.
- ZARCO, L. Endocrinología de la reproducción. *In*. PORTA, L. R.; MEDRANO, J. H. H. **Fisiología reproductiva de los animales domésticos**. Cidade do México: FMVZ-UNAM, 2018.

REALIZAÇÃO



INSTITUTO AGRÔNOMO DE PERNAMBUCO



EMANUEL ISAQUE CORDEIRO DA SILVA
Técnico em Agropecuária – IFPE
Bacharelado em Zootecnia – UFRPE

