

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GÔNADAS: ASPECTOS ENDÓCRINOS

(Hypothalamic-pituitary-gonad axis: endocrine aspects)

Felipe Amaro DOS SANTOS^{1*}; Vitória Oliveira NEPOMUCENO¹; Hilda Lara Costa CARDOSO¹; Iury Honório SILVA¹; Larissa Maria Farias ALVES¹; Ricardo TONIOLLI²

¹Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará (UECE). Av. Doutor Silas Munguba, 1700, Campus do Itaperi, Fortaleza/CE. CEP: 60.714-903.; ²Laboratório de Reprodução Suína e Tecnologia de Sêmen da FAVET / UECE. *E-mail: felipeamaroo100@gmail.com

RESUMO

O eixo hipotálamo-hipófise-gônadas é um sistema endócrino fundamental para o controle da reprodução e do desenvolvimento sexual em mamíferos, incluindo humanos. O hipotálamo, uma região do cérebro, desempenha um papel central nesse sistema ao secretar hormônios liberadores e inibidores que modulam a atividade da hipófise, uma glândula localizada na base do cérebro. Por sua vez, a hipófise secreta hormônios gonadotróficos, que influenciam diretamente as gônadas. Nos homens, o LH estimula as células de Leydig nos testículos a produzirem testosterona, sendo o FSH responsável por promover a espermatogênese através da ação nas células de Sertoli. Já nas mulheres, o FSH induz o desenvolvimento dos folículos ovarianos e a produção de estrogênio, enquanto o LH desencadeia a ovulação e estimula a formação do corpo lúteo, que secreta progesterona. Estes hormônios sexuais desempenham papéis críticos em inúmeros processos fisiológicos, incluindo o desenvolvimento e diferenciação sexual, manutenção da fertilidade e modulação do comportamento sexual. Alterações ou disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas podem resultar em uma variedade de distúrbios hormonais, tais como infertilidade, distúrbios do ciclo menstrual, puberdade precoce ou tardia, e outras condições médicas associadas à reprodução.

Palavras-chave: Eixo hipotálamo-hipófise-gônada, LH, FSH, regulação.

ABSTRACT

The hypothalamic-pituitary-gonad axis is a fundamental endocrine system for controlling reproduction and sexual development in mammals, including humans. The hypothalamus, a region of the brain, plays a central role in this system by secreting releasing and inhibitory hormones that modulate the activity of the pituitary gland, located at the brain's base. In turn, the pituitary gland secretes gonadotropic hormones that directly influence the gonads. In men, LH stimulates Leydig cells in the testicles to produce testosterone, where FSH is responsible for promoting spermatogenesis through its action on Sertoli cells. In women, FSH induces the development of ovarian follicles and the production of estrogen, while LH triggers ovulation and stimulates the formation of the corpus luteum, which secretes progesterone. These sex hormones are critical for numerous physiological processes, including sexual development and differentiation, maintenance of fertility, and modulation of sexual behavior. Changes or dysfunctions in the hypothalamic-pituitary-gonad axis can result in a variety of hormonal disorders, such as infertility, menstrual cycle disorders, early or late puberty, and other medical conditions associated with reproduction.

Keywords: Hypothalamic-pituitary-gonad axis, LH, FSH, regulation.

INTRODUÇÃO

O hipotálamo é uma região do encéfalo localizado na área no sistema nervoso central, em conexão com o sistema endócrino e de grande importância para o funcionamento fisiológico do organismo. Essa região exerce influência direta sobre a hipófise e indireta sobre tecido muscular e ósseo, e sobre diversas glândulas como: adrenais, tireoide e mamária. Tem como funções a regulação da pressão arterial, o controle da sede/fome, a modulação de sono/vigília, a regulação da temperatura, o estímulo à resposta de luta/fuga e a regulação do sistema

endócrino. Essas funções envolvem mecanismos de feedback positivo e/ou negativo, bem como interações sinápticas de outras áreas do cérebro (ROHRBASSER, 2016).

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), tem como papel fundamental a manutenção da homeostase, equilibrando as funções fisiológicas, através de estímulos neurológicos e hormonais (ROHRBASSER *et al.*, 2016). O início da puberdade depende da secreção de hormônios gonadotróficos, liberados devido ao estímulo da hipófise anterior pelo GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) (SMITH *et al.*, 2021).

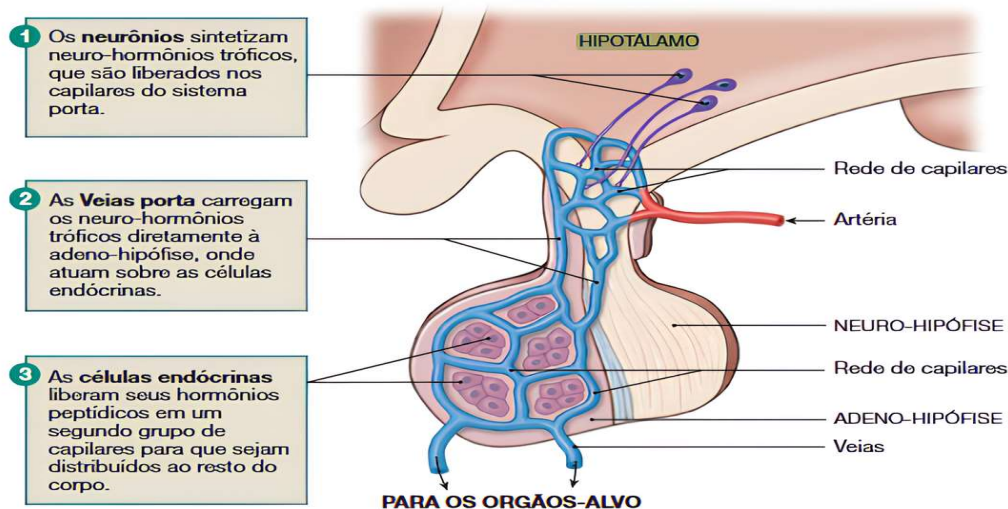
Esse sistema neuroendócrino é importante para o sistema reprodutivo de diferentes espécies. No macho, as gonadotrofinas regulam a multiplicação e diferenciação das células de Sertoli e Leydig, assim os fatores de crescimento secretados por elas se envolvem no desenvolvimento das células germinativas (AGUIAR *et al.*, 2006). O objetivo deste trabalho foi revisar os principais aspectos endócrinos envolvendo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

DESENVOLVIMENTO

Estruturas e órgãos envolvidos

O hipotálamo é anatomicamente dividido em três regiões: hipotálamo supra-óptico, relacionado ao quiasmo óptico; hipotálamo tuberal, localizado acima do tuber cinéreo; hipotálamo mamilar, que fica acima dos corpos mamilares. Essa divisão acompanha os núcleos que são agrupados de acordo com as regiões citadas anteriormente. Os núcleos se relacionam com diversas regiões nervosas: 01. na região supra-óptica, o supra-quiasmático, o supra-óptico, o para-ventricular e o anterior; 02. na região tuberal: o ventromedial, o dorsomedial, o arqueado, o pré-mamilar e o tuberal lateral; na região mamilar: o mamilar e o posterior. Cada núcleo possui uma função específica (SMITH, 2006; ROHRBASSER, 2016).

A hipófise ou pituitária (Fig. 01), é uma glândula endócrina localizada na sela túrcica, na base do crânio, intimamente conectada ao hipotálamo através do infundíbulo, formando o sistema porta-hipotalâmico-hipofisário (SPHH) e permite a passagem de hormônios nos dois sentidos (GANAPATHY e TADI, 2023).



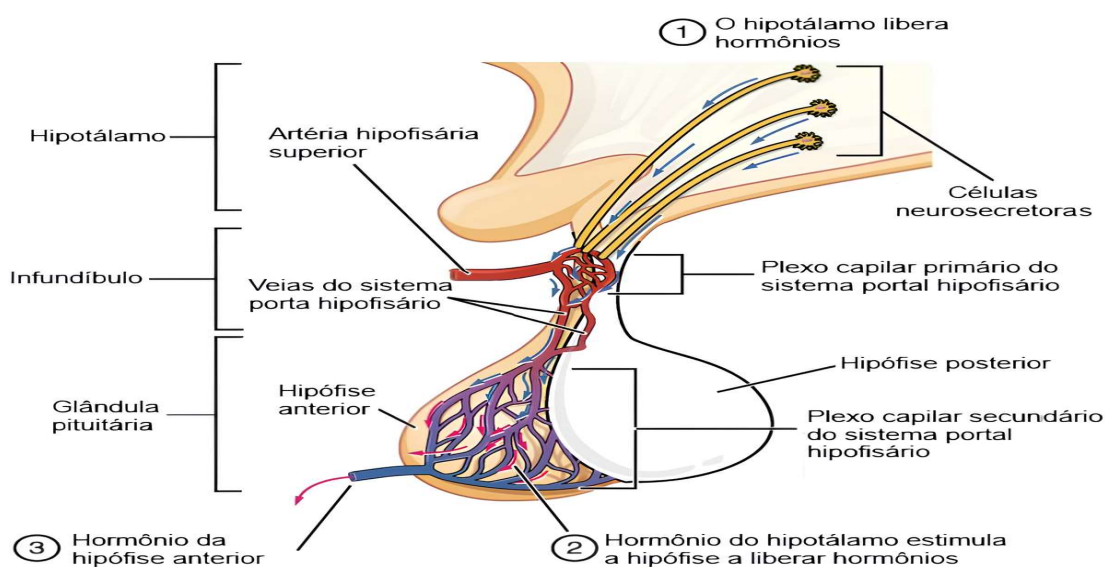
(Fonte: SILVERTHORN, 2017)

Figura 01: Esquema ilustrativo das ligações entre o hipotálamo e hipófise e dos locais de síntese hormonal.

A Hipófise pode ser subdividida em três regiões: a *pars distalis*, a *pars tuberalis* e a *pars intermedia*. A *pars distalis* ou lobo anterior, é a região mais volumosa, com cerca de 75% da massa total da hipófise. A *pars intermedia*, se localiza entre a adeno e a neuro-hipófise. A *pars tuberalis* ou lobo posterior, abraça o infundíbulo (DRUMMOND *et al.*, 2024; MORAES e ROCHA, 2024).

A hipófise é responsável por diversas funções, dentre elas a síntese de hormônios e a regulação de vários processos vitais tais como: o metabolismo orgânico, o crescimento, a maturação sexual e a reprodução. Ela é dividida em duas regiões: o lobo anterior ou adeno-hipófise e o lobo posterior ou neuro-hipófise. Cada lobo tem diferentes origens: a adeno-hipófise de células epiteliais e a neuro-hipófise de células nervosas (DORTON, 2000).

O SPHH é formado por uma rede de vasos sanguíneos que se originam a partir das artérias hipofisárias superior e inferior, que são ramos da carótida interna. A artéria superior irriga a maior parte da hipófise anterior, enquanto a inferior a parte posterior da hipófise. Este sistema leva os hormônios hipotalâmicos para a adeno-hipófise (Fig. 02) (WILKINSON e BROWN, 2015).



(Fonte: MOUS, 2024)

Figura 02: Esquema ilustrativo mostrando o plexo capilar primário e secundário do sistema porta-hipotalâmico-hipofisário.

Essa rede de vasos faz a drenagem do sangue para uma série de capilares e daí para os sinusoides hipofisários. Ela aumenta significativamente a área de superfície disponível para as trocas de substâncias, facilitando a condução dos hormônios hipotalâmicos diretamente para a adeno-hipófise (ROHRBASSER *et al.*, 2016). Os capilares e as veias do sistema porta apresentam poros em suas paredes, permitindo que moléculas que seriam bloqueadas pela barreira hematoencefálica passem para dentro e para fora da circulação porta. Essa permeabilidade permite uma eficiente comunicação entre o hipotálamo e a hipófise, com rápida troca de sinais hormonais que regulam diversas funções corporais (CLIFTON, 2009).

PARS DISTALIS OU LOBO ANTERIOR

Porção Anterior da Adeno-Hipófise

A porção anterior é formada por células cromóforas e cromófilas, sendo o local da maior parte da síntese hormonal. As células cromóforas são às células progenitoras que eliminaram o conteúdo dos seus grânulos e perderam a afinidade tintorial típica das cromófilas. Essa característica pode torná-las mais difíceis de serem visualizadas em microscopia. Essas células são geralmente menores, com menor quantidade de retículo endoplasmático rugoso, sugestivo de menor capacidade de síntese proteica (WILKINSON e BROWN, 2015).

As células cromófilas são classificadas em basófilas e acidófilas. As células cromófilas basófilas são divididas em: gonadotróficas (FSH e LH); corticotróficas (ACTH) e tireotróficas (TSH). As células cromófilas acidófilas são divididas em: somatotróficas (STH ou GH) e lactotróficas (prolactina) (ROHRBASSER, 2016). A hipófise anterior se subdivide em: tuberal e intermediária (WILKINSON e BROWN, 2015).

Porção Tuberal

A porção tuberal começa na região anterior da hipófise, abriga células epiteliais e vasos do sistema porta-hipotalâmico-hipofisário, que fazem conexão entre a hipófise anterior e o hipotálamo. Ela é composta por células endócrinas especiais, as gonadotróficas, que cobrem o plexo capilar primário do sistema porta (SHENG *et al.*, 2021).

A síntese de receptores de melatonina e as mudanças morfológicas, indicam que elas possuem alta sensibilidade às variações do fotoperíodo, estando envolvidas na transmissão de estímulos fotoperiódicos. A melatonina, liberada pela glândula pineal, atua através da porção tuberal influenciando a síntese e liberação do GnRH (DORTON, 2000; VINCENT *et al.*, 2010). Em espécies de dias curtos, o aumento da melatonina estimula a secreção do GnRH pelo hipotálamo. Em animais de dias longos, o aumento da exposição à melatonina inibe a secreção de GnRH. As diferenças na extensão do dia, são transformadas em sinais que influenciam a atividade sexual de forma espécie-específica (SRINIVASAN *et al.*, 2009; ROCHA *et al.*, 2011)

Porção Intermediária

A porção intermediária é também conhecida como lobo intermediário, se localiza entre a adeno e a neuro-hipófise, sendo formada pelas células corticotróficas responsáveis pela produção do hormônio estimulador de melanócitos e de endorfinas (SHENG *et al.*, 2021). As células presentes são as melanotróficas, responsáveis pela síntese da proopiomelanocortina (POMC), que é segmentada em ACTH, em seguida em hormônio estimulante de melanócitos (MSH), betaendorfina e um peptídeo intermediário semelhante à corticotrofina (CLIP). Essa região desempenha um importante papel na regulação de diversas funções fisiológicas, incluindo a pigmentação da pele e a resposta ao estresse (MILLER, 2017).

PARS TUBERALIS OU LOBO POSTERIOR

A neuro-hipófise é uma estrutura neuroendócrina, que não possui células secretoras, sendo formada pelos axônios de neurônios que descem pelo pedúnculo hipofisário formando o

lóbulo neural. Seu único componente celular são as células gliais ou pituícitos, que armazenam e liberam os hormônios vasopressina (ADH) e ocitocina (LAYCOCK e MEERAN, 2015). O ADH é sintetizado nos núcleos supra-ópticos e a ocitocina nos para-ventriculares. Após a síntese, esses hormônios percorrem os axônios até os Corpos de Herring, na hipófise posterior, onde são armazenados até excreção em resposta a um estímulo (PATEL *et al.*, 2023).

A *pars tuberalis* ou nervosa, é composta por células basófilas, os gonadotrofos e os tireotrofos, formando um colar incompleto ao redor do pedúnculo infundibular. A expressão de receptores de melatonina e sua proximidade com os núcleos supra-quiasmáticos, indicam que essas células são sensíveis a estímulos da foto-periodicidade. Podem ser observadas células folículo-estreladas, associadas a terminações nervosas contendo o GnRH (CHILDS, 2009).

Existem cinco subnúcleos e divisões parvocelulares que sintetizam o hormônio liberador de corticotropina (CRH), o hormônio liberador de tireotropina (TRH), a somatostatina e os hormônios opióides (ROBINSON e VERBALS, 2016). O lobo posterior tem um suprimento sanguíneo em separado do lobo anterior, fornecido por ramos da artéria hipofisária anterior que se origina nas artérias carótidas internas. Esses ramos penetram no lobo posterior e formam um leito capilar (ROBINSON e VERBALS, 2016).

HORMÔNIOS E SUAS CLASSIFICAÇÕES

Hipotálamo, fatores liberação e inibição

O hipotálamo é a região que coordena o sistema endócrino, recebendo sinais de várias regiões do cérebro e sintetizando fatores liberadores e inibidores que atuam na hipófise, regulando as funções da tireóide, supra-renal e órgãos reprodutivos. Esses fatores agem no crescimento, equilíbrio de fluidos e funções não endócrinas, como a regulação da temperatura do sistema nervoso autônomo e o apetite (ROHRBASSER *et al.*, 2016; SHAHID *et al.*, 2023). Localizado acima da glândula pituitária e abaixo do terceiro ventrículo, o hipotálamo funciona juntamente com a hipófise, liberando diferentes tipos de hormônios (tireotropina, TRH; gonadotropinas, GnRH; somatotropina, GHRH e a corticotropina, CRH (SHAHID *et al.*, 2023).

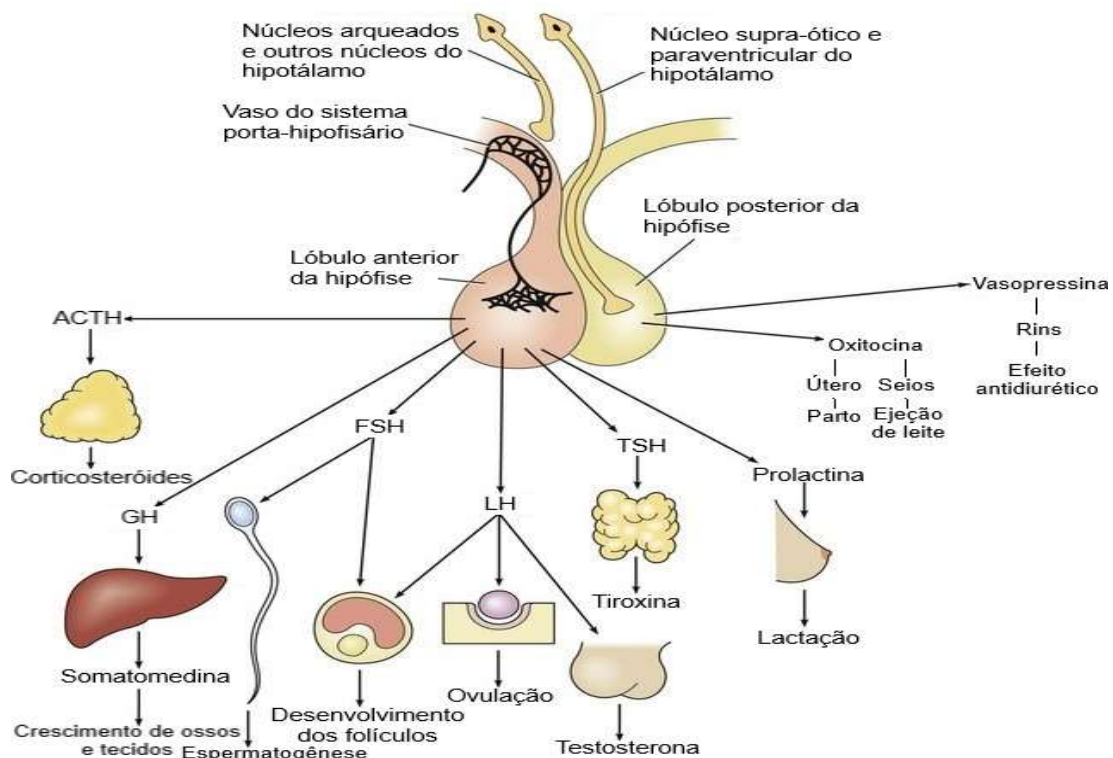
O hipotálamo secreta o fator liberador de gonadotrofinas (GnRH), que é um peptídeo com dez aminoácidos e que estimula as células gonadotróficas da hipófise anterior, a sintetizar e liberar os hormônios LH e FSH na corrente sanguínea, os quais vão até as gônadas e exercem suas funções fisiológicas (MILLAR, 2005; D'AVILA, 2019). Sua sequência de dez aminoácidos foi elucidada e descrita pela primeira vez por Matsuo *et al.* (1971) (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH).

Adeno-Hipófise e seus hormônios

A adeno-hipófise secreta seis hormônios: o hormônio folículo estimulante (FSH); o hormônio luteinizante (LH); o hormônio do crescimento (GH); o hormônio tireotrófico (TSH); o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o hormônio prolactina (SCANES, 2015) (Fig. 03). Além deles existe a anexina-1 (ou lipocortina-1), que atua como fator regulador da secreção desses hormônios através das vias inibitórias (SHENG *et al.*, 2021). Ela é um importante modulador endógeno, que limita o recrutamento de neutrófilos e a produção de mediadores pró-inflamatórios, estimulando o processo de apoptose dos neutrófilos, modulando o recrutamento

de monócitos e eliminando as células apoptóticas pelos macrófagos. Ela pode ser usada como uma ferramenta terapêutica para controle de doenças inflamatórias, com menores efeitos secundários, pois induz as vias naturais da fase de resolução (SUGIMOTO *et al.*, 2016).

Nas fêmeas, o FSH estimula, nos ovários, o desenvolvimento folicular e a síntese do estrógeno e o LH estimula a produção da progesterona. Nos machos, atuando sobre os testículos, o FSH estimula as células de Sertoli a secretarem proteínas ligadas à regulação da espermatogênese e o LH estimula as células de Leydig a secretarem a testosterona, atuando na regulação da espermatogênese (RAWINDRARAJ, 2023). Esses hormônios, estimulam o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, dos órgãos reprodutivos e do comportamento reprodutivo de cada sexo (SMITH *et al.*, 2021).



(Fonte: BRENNER e CRAIG, 2016)

Figura 03: Relação dos hormônios hipofisários e seus órgãos alvos e a ação desenvolvida em resposta ao estímulo hormonal.

A produção do GH pela adeno-hipófise é regulada pelo controle estimulatório e inibitório do hipotálamo, o qual produz o fator liberador do hormônio do crescimento, estimulando sua síntese pelos somatotrófos. Uma vez liberado na circulação, o GH aumenta a expressão do gene do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), o qual vai mediar seus efeitos no crescimento e em outros processos fisiológicos (ILAHÍ, 2022).

O TSH é um hormônio produzido pela hipófise anterior, sendo o principal estímulo na produção dos hormônios da tireoide. Os neurônios hipotalâmicos através do fator liberador da TRH, estimula os tireotrófos a secretar o TSH, que estimula as células foliculares da tireoide, proporcionando seu crescimento e a secreção e liberação de seus hormônios sob forma de T3 e T4, que regulam funções orgânicas, como o ciclo estral e os batimentos cardíacos (PIRAHANCHI *et al.*, 2023).

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é sintetizado pela adeno-hipófise e regula a produção de cortisol e andrógenos. O ACTH é secretado em resposta ao CRH, o qual estimula a clivagem da proopiomelanocortina (POMC) em diversas moléculas, sendo o ACTH uma das principais. No córtex da suprarrenal, o ACTH estimula a síntese de cortisol, que faz feedback negativo e inibe a liberação de CRH e ACTH, ajudando o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal a manter os níveis hormonais dentro dos limites fisiológicos (ALLEN e SHARMA, 2023).

A prolactina é um dos hormônios responsáveis pela produção do leite e desenvolvimento da glândula mamária. É sintetizada pelos lactotrofos da adeno-hipófise, que aumentam de número durante a gestação, para a produção de leite. Sem a gestação, sua síntese é inibida pela dopamina, a qual é liberada pelas células lactotróficas, através de receptores D2. A liberação de prolactina causa um efeito inibitório na liberação de GnRH, seguida da falta de estimulação de células gonadotróficas e parada na síntese de FSH e LH, assim as fêmeas durante a amamentação, passam por um período de anestro fisiológico (AL-CHALABI, 2023).

Classificação dos hormônios gonadotróficos

O LH e o FSH, são glicoproteínas com duas sub-unidades heterodiméricas não covalentes ligadas, a alfa (α) e a beta (β). A subunidade α , é um dos polipeptídeos que compõem a ATP sintase, enzima responsável por fornecer energia às células, é comum para ambos os hormônios e contém 92 a 96 aminoácidos. A subunidade β possui 120 aminoácidos, o que lhe confere atividade biológica específica, é única para cada hormônio gonadotrófico e confere especificidade para seus receptores. A subunidade β do LH não é igual à do FSH. Essas diferenças diferenciam as funções e as atividades de cada hormônio (COSTA *et al.*, 2003).

O GnRH é um hormônio peptídeo de dez aminoácidos e atua como neuro-hormônio e que pode favorecer a taxa de prenhez subsequente, em vacas, quando aplicado após 45 dia do parto (MILLAR, 2005; GARCIA *et al.*, 2021). Os estrógenos, progesterona e andrógenos, são hormônios esteroides, classificados como hormônios sexuais. Eles são formados a partir da molécula do colesterol e pequenas alterações em suas estruturas químicas determinam efeitos biológicos muito diferentes (PALHANO, 2008).

Ovários e seus hormônios (estrógeno, progesterona e relaxina)

Os ovários são responsáveis pela síntese dos esteroides sexuais femininos: o estrógeno e a progesterona, além da relaxina que é um hormônio glicoproteico (MOORE *et al.*, 2015). O ovário possui no seu córtex os folículos em desenvolvimento, corpo lúteo e corpo *albicans*. Sua porção medular contém tecido conjuntivo frouxo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. Cada ovário é suspenso pelo ligamento mesovário, subdivisão ligamento largo do útero (DESAI *et al.*, 2013).

Os ovários sintetizam o estradiol, principalmente o 17β -estradiol. Através das suas concentrações, o estágio do folículo é comunicado para o eixo hipotálamo-hipófise, visando o pico pré-ovulatório de LH de forma adequada. O estradiol atua na preparação do endométrio, visando uma possível nidação do embrião (XU *et al.*, 2022).

A ovulação é o processo de liberação de um oócito maduro apto a ser fecundado. Na segunda metade da fase folicular, as concentrações de estradiol aumentam até seu máximo, quando ocorre o pico pré-ovulatório do LH. A ovulação ocorre horas após o início desse pico, seguida por um rápido aumento da progesterona (VIGIL *et al.*, 2019).

O estradiol apresenta uma ação sobre os órgãos reprodutivos e o desenvolvimento dos caracteres sexuais femininos, com seus níveis sanguíneos regulados por um feedback negativo. Ele atua em vários sistemas do corpo, sendo responsável, juntamente com a progesterona, pelo desenvolvimento e manutenção dos caracteres sexuais secundários, pelo desenvolvimento e hipertrofia da glândula mamária nas fêmeas durante a puberdade e dos ductos mamários durante a gestação e pela fisiologia reprodutiva da fêmea (PALHANO, 2008).

A progesterona é o principal produto de secreção do corpo lúteo e atua basicamente sobre os órgãos genitais da fêmea, preparando o útero para o estabelecimento e manutenção da gestação. Ela estimula a secreção de substâncias que promovem o desenvolvimento do embrião, até que este comece a nutrir-se através da placenta (SILVA, 2020). Age sobre a secreção do leite e lactação pós-parto, atua no útero, estimulando a proliferação das células endometriais na fase folicular do ciclo e atua na fusão das placas epifisárias de crescimento da fêmea (DELGADO, 2023).

A progesterona é um hormônio esteroide secretado pelo corpo lúteo (CL), pelo córtex da adrenal e pela placenta na segunda metade da gestação. Após o pico pré-ovulatório do LH, durante a fase lútea a progesterona prepara o endométrio para implantação do óvulo fertilizado, necessitando da ação estimulante do LH, visando a manutenção de níveis circulantes mais altos da progesterona. Durante esse período, ela inibe a lactação, a contração da musculatura lisa uterina e garante um ambiente tranquilo e adequado para o feto. Após o parto, com a queda dos níveis de progesterona, a lactação tem lugar (CABLE, 2023).

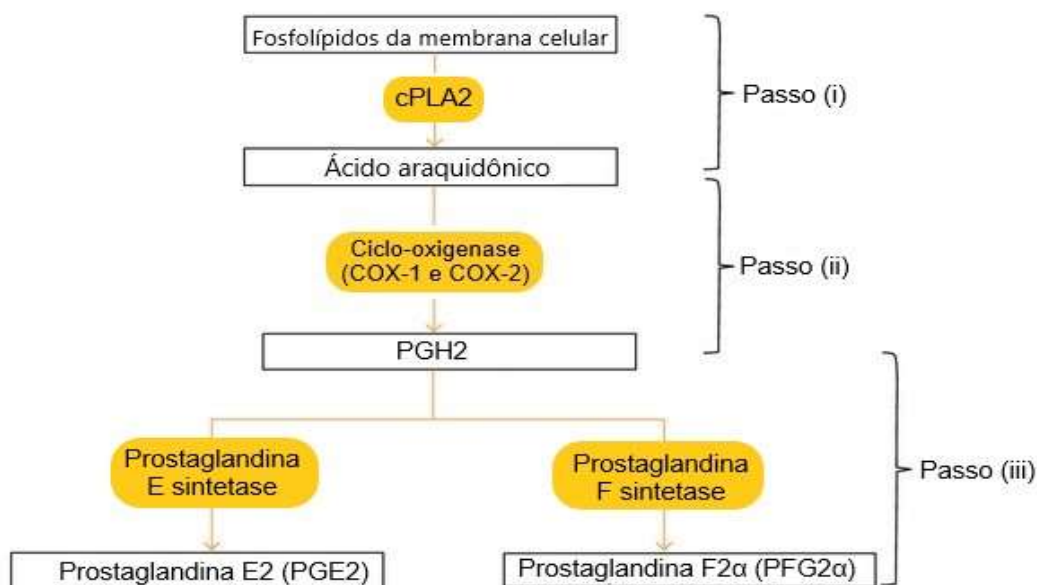
A relaxina é um hormônio produzido pelos ovários e placenta, com efeitos sobre o sistema reprodutor feminino. Sua atividade biológica principal é o relaxamento do ligamento interpúbico e o amolecimento dos tecidos do canal de parto (colo do útero e vagina), facilitando a saída do feto durante o parto. Ela é produzida pela teca interna do folículo ovariano, e também regula a produção local das proteases colagenolíticas, que enfraquecem a parede do folículo antes de seu rompimento na ovulação (JOHNSTON *et al.*, 2001).

Prostaglandina e sua ação no ciclo estral

A prostaglandina é um composto lipídico que regula a ovulação, a luteólise e o parto. Ela é produzida a partir de fosfolipídios membranares, através da ação da fosfolipase A2 e da ciclo-oxigenase (Fig. 04) (GOFF, 2004).

Nos ruminantes, a ocitocina, a progesterona e o estradiol regulam a secreção uterina de prostaglandina (PGF 2α). Pela estimulação da ocitocina, acontece uma libertação pulsátil de PGF 2α por seus receptores presentes no epitélio luminal do endométrio, causando a regressão do corpo lúteo (CL). A capacidade de resposta através do epitélio endometrial, determina a secreção endógena de PGF 2α durante o ciclo estral (GOFF, 2004). Na ausência de um embrião viável, a PGF 2α naturalmente é secretada pelo endométrio e desencadeia uma série de alterações irreversíveis no CL, fazendo com que não tenha mais função (TREVISOL *et al.*, 2013).

O período de exposição do endométrio à progesterona vai determinar a duração da fase lútea, pois ela suprime a secreção de PGF 2α , através de ação inibitória sobre a expressão do gen OTR ou OXTR (receptor de ocitocina), localizado na membrana celular, durante a fase inicial e média do ciclo estral. A PGF 2α promove a lise do CL no final do ciclo (GOFF, 2004).



(Fonte: KUMAR, 2013)

Figura 04: Esquema representativo da síntese das prostaglandinas E2 e F2 α e as enzimas envolvidas no processo.

Obs.: (i) = liberação de ác. Araquidônico (AA) através da fosfolipase citosólica A2 (cPLA2); (ii) = conversão do AA em PGH2, precursor comum de todas as prostaglandinas; (iii) = conversão da PGH2 em prostaglandina ativa.

Testículos e seus hormônios (testosterona, dihidrotestosterona)

Os testículos têm a função de produção dos espermatozoides e síntese dos esteroides masculinos (MOORE *et al.*, 2015), também denominados de andrógenos: a testosterona, a dihidrotestosterona (DHT), dentre outros (PALHANO, 2008). Os andrógenos são responsáveis pelo desenvolvimento órgãos reprodutivos externos (DHT), dos caracteres sexuais secundários, aumento da massa muscular e do metabolismo orgânico (testosterona) e participam de diferentes ações fisiológicas na esfera reprodutiva. Outros andrógenos, de fraca atividade, são sintetizados pelo córtex da suprarrenal. O desenvolvimento sexual masculino e sua função hormonal dependem dos mecanismos de controle da síntese hormonal que envolvem o eixo hipotálamo-hipófise-testículos (FERLIN *et al.*, 2013).

A célula de Sertoli é o primeiro tipo celular somático a se diferenciar na gônada primitiva. Nesta fase elas expressam um gene responsável pela determinação do sexo gonádico masculino, sendo uma das responsáveis pela diferenciação e organização dos testículos. A formação dos cordões seminíferos, o primeiro indicador morfológico da determinação sexual, ocorre devido às interações das células de Sertoli com as células germinativas e a membrana basal (FRANÇA e GARCIA, 2005). A partir da puberdade as células de Sertoli tornam-se maduras e não se dividem mais, constituindo assim uma população estável. Este período coincide com a especialização destas células e a capacidade de produção espermática estabelecida antes da puberdade não necessariamente irá persistir por toda vida do animal (BIELLI *et al.*, 2001).

As células de Sertoli desempenham um papel essencial na formação do testículo e na regulação da espermatogênese (FRANÇA e GARCIA, 2005; MOTEIRO *et al.*, 2010). Elas

secretam uma quantidade variável de moléculas, como a proteína ligadora de andrógenos (ABP), a inibina B e a activina, que facilitam a espermatogênese de forma direta e indireta através do sistema de feedback negativo. Secreta também um composto denominado Fator Inibitório Mulleriano (MIF) que inibe o desenvolvimento da porção tubular dos órgãos sexuais femininos (WONG e KHAN, 2022).

As células intersticiais ou de Leydig, localizadas no estroma testicular, entre os túbulos seminíferos, ajudam a manter a espermatogênese e regulam a síntese hormonal. Elas sintetizam a testosterona, que tem importante papel no desenvolvimento dos ductos de Wolffian nas estruturas urogenitais masculinas, na produção espermática, no desenvolvimento sexual, na libido e na manutenção dos caracteres sexuais secundários. Essas funções se iniciam a partir da síntese dos andrógenos por essas células sob a regulação e controle do LH (ALADAMAT, 2022).

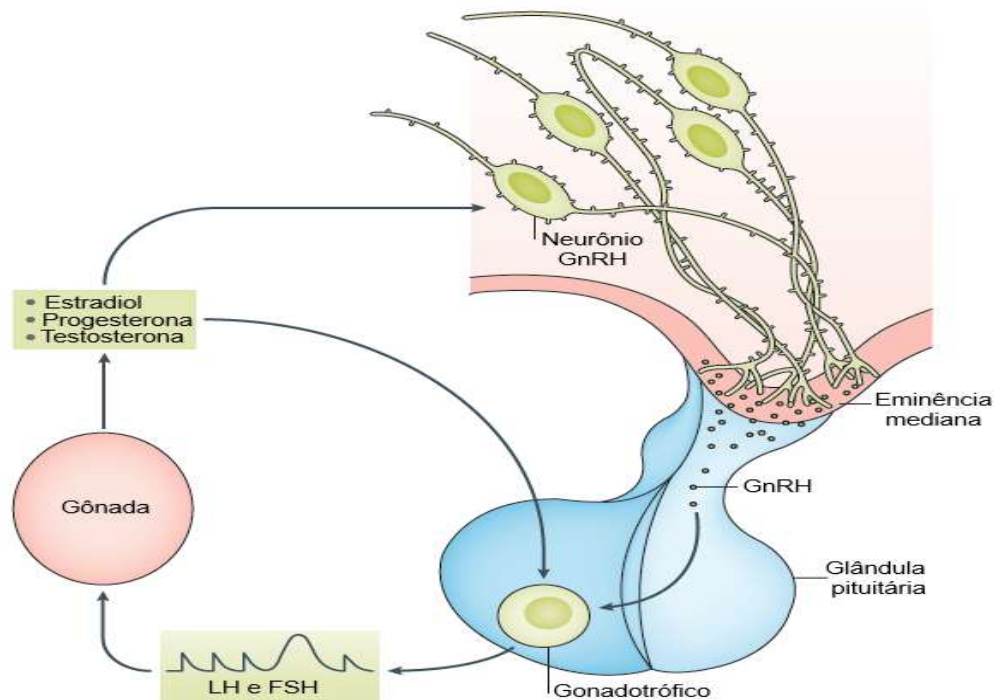
Mecanismos de síntese hormonal

A regulação da gametogênese e da secreção dos hormônios sexuais começa no hipotálamo, com a síntese e liberação pulsátil do GnRH, por um subconjunto de neurônios da área pré-óptica medial e do núcleo arqueado / infundibular hipotalâmico, formando uma rede neuronal com projeções para a eminência mediana (MILLAR, 2005; ZHAO *et al.*, 2021). O GnRH recebe estímulos de neurônios da área pré-óptica medial e lateral (POA) e de outras áreas do cérebro através de neuropeptídeos (SPERGEL, 2019), moduladores diretos da atividade dos neurônios GnRH no hipotálamo, tais como: a kisspeptina ARN (ARN^{KISS}), o hormônio estimulador de α -melanócitos (α -MSH), o peptídeo-3 relacionado à RFamida (RFRP-3), os peptídeos opióides endógenos (EOP), os neuropeptídeos Y (NPY) e a galanina (GAL) (ZHAO *et al.*, 2021).

A partir do contato dos neuropeptídeos com os neurônios, tem-se início a síntese e liberação de forma pulsátil do GnRH nos terminais do axônio na eminência mediana, onde ele entra na circulação hipotálamo-hipofisária (CZIESELSKY *et al.*, 2016). Através dessa circulação, é transportado até a hipófise que ainda por meio de padrões pulsáteis, estimula a biossíntese do FSH e do LH na circulação geral (HERBISON, 2016; SPERGEL, 2019).

O FSH age na célula de Sertoli, promovendo um aumento do monofosfato de adenosina cíclico e ativando uma proteína quinase dependente, estimulando a síntese da proteína ligadora de andrógenos (ABP) e também da enzima P450 CYP19 aromatase, presente em diversos tecidos, sendo capaz de converter hormônios andrógenos em estradiol (CORRADI *et al.*, 2016). O FSH é determinante na diferenciação das células germinativas e na formação dos espermatozoides (STAUB e JOHNSON, 2018). Na fêmea estimula a proliferação de células da granulosa e a secreção de estradiol, resultando no crescimento e maturação do folículo ovariano. O controle da esteroidogênese dependente do FSH (JOHNSON *et al.*, 2022).

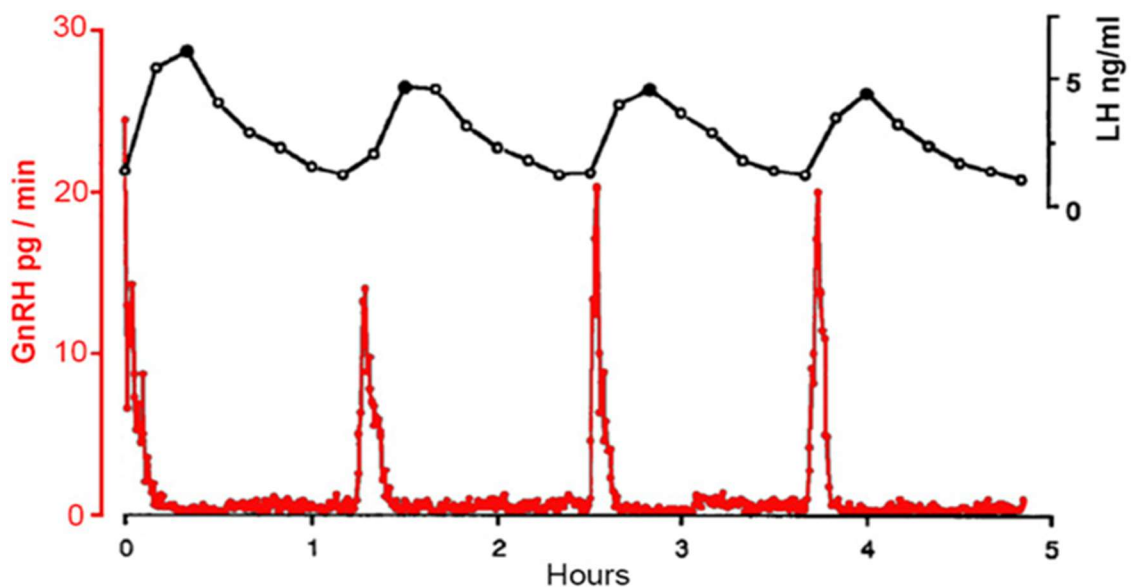
O LH desempenha um importante papel no ciclo reprodutivo, que é a ovulação, com a ativação da expressão de genes para a ruptura do folículo (KUMAR, 2023). Ele é responsável pela luteinização das células somáticas, ativa cascatas de sinalização que levam à maturação do oócito e auxilia o zigoto na sua implantação uterina (MIYAZAKI *et al.*, 2021; UMEMORI *et al.*, 2021). Na Fig. 05 é possível observar o processo de síntese dos hormônios no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (HHG), desde a liberação de GnRH até os esteróides gonadais.



(Fonte: HERBISON, 2016)

Figura 05: Processo de síntese hormonal no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG).

Enquanto o LH depende em grande parte do GnRH para sua secreção (Fig. 06), o FSH é produzido e secretado em baixas concentrações de forma contínua e regular, e não depende de estímulos específicos, sendo mais dependente da sua biossíntese para sua síntese (HERBISON, 2018; KUMAR, 2023). Existe uma não linearidade entre a frequência do gerador de pulsos de GnRH e a secreção pulsátil de LH, onde a ativação do gerador de pulsos é crítica na determinação dos efeitos estimulatórios aferentes (HAN *et al.*, 2020).



(Fonte: HERBISON, 2018)

Figura 06: Picos periódicos do GnRH, seguidos de pulsos de secreção de LH, em amostras sanguíneas coletadas a cada 30 segundos.

Padrões pulsáteis assíncronos de liberação de FSH e LH são resultados das diferenças nas meias-vidas desses dois hormônios, além de mudanças na frequência de pulso de GnRH, que modula a ação dos esteroides gonadais nas respostas aos estímulos do LH e FSH (MILLAR, 2005). Nas fêmeas, a frequência dos pulsos de LH são maiores durante a ovulação e menores durante a fase lútea do ciclo (CZIESELSKY *et al.*, 2016; HERBISON, 2018), sendo o pico de amplitude máxima o responsável pela ovulação (KUMAR, 2023). A interação do FSH e do LH com os hormônios reprodutivos, varia conforme o estágio da transição menopáusica (KAWAKITA *et al.*, 2023). Nos machos, a secreção de LH apresenta um padrão pulsátil, com rápido aumento seguido por diminuição exponencial (FERASYI *et al.*, 2016). Em camundongos, os pulsos geradores de GnRH são mais intensos na fêmea (CZIESELSKY *et al.*, 2016), sendo ele o gerador de pulsos dos perfis de secreção de LH em machos (HAN *et al.*, 2020).

A secreção dessas duas gonadotrofinas, controla a função testicular, regulando a produção de testosterona e o desenvolvimento das células germinativas (DRIANCOURT e BRIGGS, 2020). Em fêmeas elas regulam o ciclo estral através de uma complexa intercomunicação hormonal entre o cérebro, a hipófise e os ovários (HERBISON, 2020).

A testosterona é o principal hormônio reprodutivo no macho (YANG *et al.*, 2023). O LH estimula a secreção da testosterona agindo sobre receptores de membrana da célula de Leydig, que promove conversão do colesterol em esteroide (CORRADI *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2023). A testosterona após sua síntese, é liberada em frações, com 98% ligada uma proteína, a *Androgen Binding Protein* (ABP) e 2%, livre na circulação (CORRADI *et al.*, 2016).

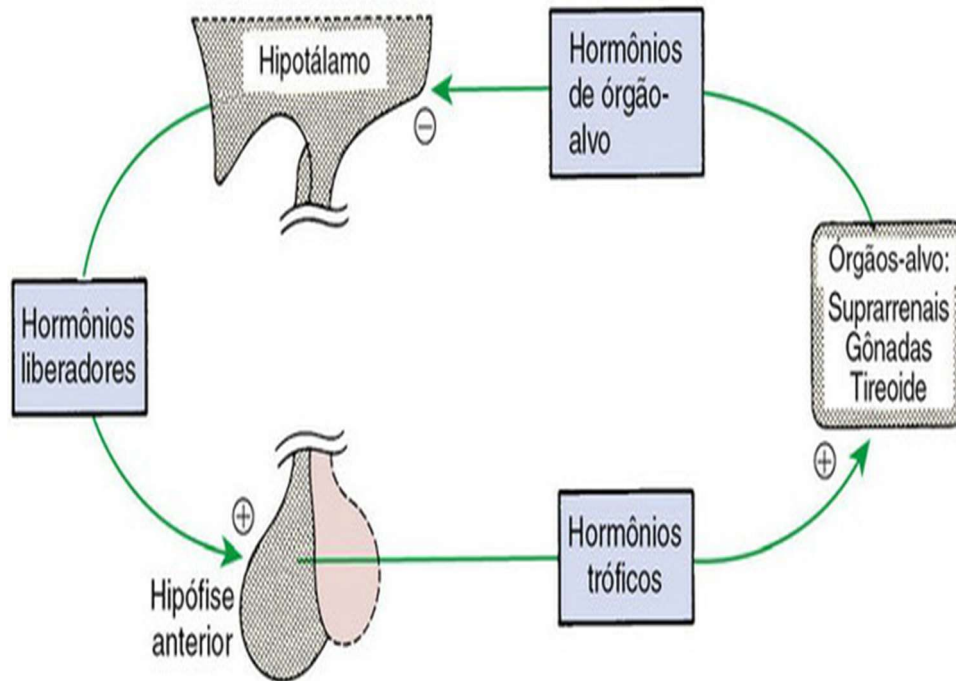
A ABP é uma glicoproteína que se liga especificamente à testosterona ou à dihidrotestosterona, tornando-as menos lipofílicas e mais concentradas nos túbulos seminíferos, sendo essenciais para a manutenção desse microambiente, assim como para a espermatogênese e a maturação dos espermatozoides durante sua passagem pelo epidídimo (MA *et al.*, 2015).

Controle da síntese hormonal

Os neurônios do GnRH têm dendritos complexos que liberam esse hormônio na eminência mediana, regulando a liberação pulsátil de gonadotrofinas hipofisárias que regulam a função gonadal. Os esteroides gonadais atuam no cérebro e na hipófise (HERBISON, 2016).

O hipotálamo recebe vários estímulos do cérebro sendo essencial para o funcionamento do metabolismo do animal, sendo essa uma região onde o sistema nervoso está conectado ao endócrino (KLEIN, 2014; CUNNINGHAM *et al.*, 2016 e 2017). O controle das concentrações hormonais sanguíneas é fundamental, sendo feita pelo hipotálamo que recebe informações sobre essas concentrações (ROHRBASSER *et al.*, 2016).

O controle da síntese hormonal, utiliza o sistema de feedback negativo (Fig. 07) ou retroalimentação negativa. Ele consiste na monitoração contínua das concentrações hormonais plasmáticas, possibilitando ajustes para mais ou menos, às mudanças da intensidade das secreções, de acordo com a necessidade do organismo (KLEIN, 2014; CUNNINGHAM *et al.*, 2016 e 2017).



(Fonte: KLEIN, 2014)

Figura 07: Esquema do mecanismo de feedback negativo dos hormônios tróficos e dos hormônios liberadores hipotalâmicos.

O sistema feedback negativo é controlado pelas concentrações de testosterona, sendo responsável pela diminuição dos níveis de GnRH seguido pela liberação de gonadotrofinas hipofisárias. A secreção e liberação de LH diminui sob a influência dos níveis de testosterona, diminuindo as concentrações de GnRH, LH e de testosterona também (CORRADI, 2016).

As vias de controle dos hormônios tróficos seguem o princípio de feedback negativo. As secreções de GnRH, FSH e LH são reguladas pelos hormônios gonadais por meio de uma retroalimentação de alça longa. Quando as concentrações dos esteroides gonadais estão baixas, a adeno-hipófise é estimulada a liberar FSH e LH, promovendo o aumento das concentrações dos esteroides, que por sua vez estimula o feedback negativo, que inibe a secreção de gonadotrofinas. Os andrógenos exercem constantemente uma retroalimentação negativa sobre a liberação de gonadotrofinas (SILVERTHORN, 2017).

Por meio da produção de peptídeos e aminas pelo hipotálamo, a hipófise é estimulada a produzir hormônios tróficos, que agem nos seus órgãos alvo, induzindo a síntese de diferentes hormônios. O hipotálamo produz hormônios reguladores por meio de estímulos neurais e hormonais, que passam via sistema porta venoso para a adeno-hipófise, estimulando a liberação de vários hormônios nesse local. O estímulo dos neurônios aferentes, despolariza o

corpo celular e faz o hipotálamo liberar os hormônios peptídicos na neuro-hipófise, por meio de exocitose (REECE *et al.*, 2017).

No hipotálamo existem células, denominadas de osmorreceptoras, que auxiliam na avaliação entre as concentrações do hormônio no sangue e a distribuição dos fatores liberadores de peptídeos, secretados e liberados pelo hipotálamo. Através da secreção desses fatores, é controlada a síntese de hormônios na hipótese anterior, que são “retroalimentados” pela própria via e resultam no mecanismo de inibição da secreção dos seus hormônios hipotalâmicos e adeno-hipofisários (KLEIN, 2014; SILVERTHORN, 2017).

Se um determinado hormônio está com sua concentração abaixo do ideal fisiológico, a quantidade de fatores tróficos liberadores é aumentada, e assim os hormônios tróficos são produzidos em maior quantidade e, na sequência, a secreção de hormônios pelos órgãos endócrinos. Existe o sistema de feedback positivo, apesar de ser menos comum, no qual um hormônio é secretado e em seguida à sua liberação, ele estimula sua própria secreção até que o ponto de equilíbrio/controla fisiológico seja atingido. Assim, é criado o mecanismo positivo, no qual, o hipotálamo é estimulado a gerar mais impulsos de GnRH resultando na sua liberação pela hipófise (KLEIN, 2014; CUNNINGHAM *et al.*, 2016; CUNNINGHAM *et al.*, 2017).

Outros indicadores sugerem que os mecanismos de feedback positivo e negativo, podem ocorrer sem depender um do outro, como no caso de altas concentrações de estrógenos, que pode apresentar retroalimentação negativa e positiva. Baixos níveis desses hormônios não desencadeiam a retroalimentação, entretanto níveis moderados são novamente acompanhados pela retroalimentação negativa. Se os níveis de estrógeno aumentam rapidamente até um certo limite e permanecem altos por mais de 36 horas, a retroalimentação muda para positiva, resultando na secreção de gonadotrofinas, principalmente de LH (SILVA, 2010).

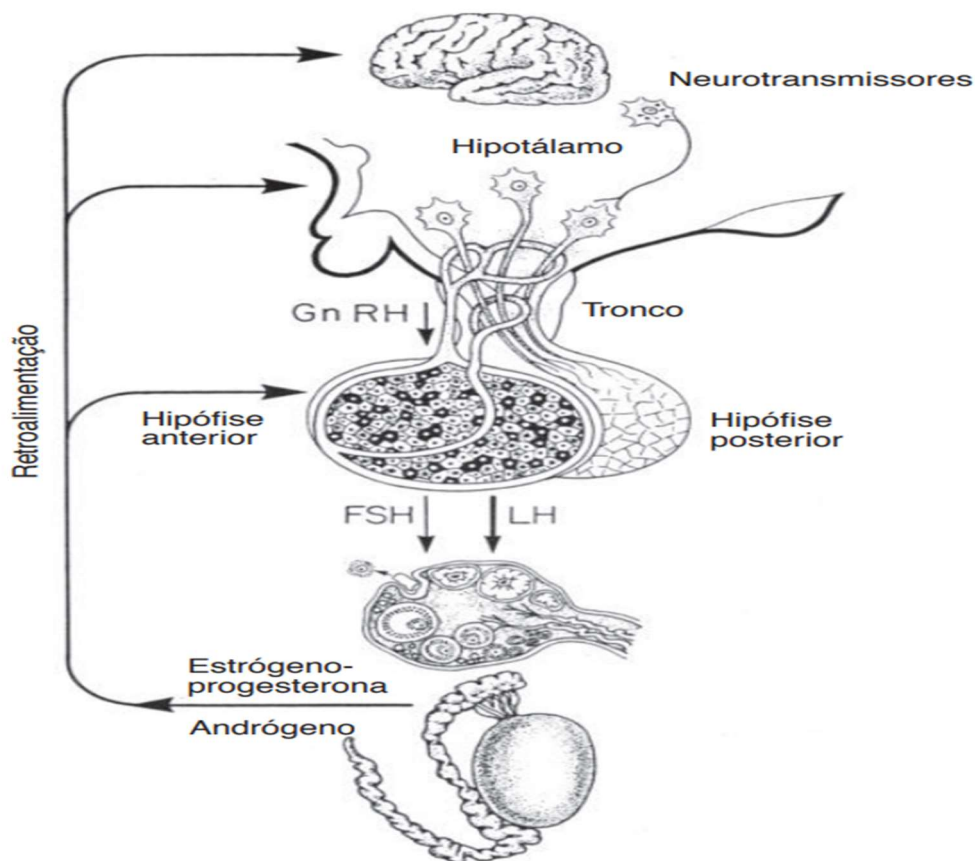
Outro hormônio de natureza glicoproteica com papel importante é a inibina, produzida pelas células da granulosa e pelas células de Sertoli, com a síntese e liberação são estimuladas pelo FSH. Ela apresenta uma ação antagônica, que atua regulando a síntese e liberação hipofisária de FSH, ou seja, como um mecanismo de feedback negativo específico, possibilitando a interrupção da secreção de FSH em determinadas ocasiões, mesmo estando ele sob a influência do GnRH (CHAPMAN *et al.*, 2004; GURGEL *et al.*, 2008). Juntamente com o estrógeno, a inibina define as taxas de ovulação e a dominância folicular, sendo um processo importante, pois impede que o FSH favoreça o crescimento de folículos menos avançados (COOK *et al.*, 2004; GURGEL *et al.*, 2008).

Vários fatores estão ligados a quantidade da síntese do GnRH. O FSH influencia a maturação folicular e a secreção de estradiol, em consequência, estimula a secreção do GnRH. Essa ação positiva leva a um pico de secreção de LH e a formação do corpo lúteo. Em seguida, a síntese da progesterona, que de acordo com sua concentração plasmática, promove a retroalimentação no hipotálamo e na adeno-hipófise para inibir a liberação do GnRH, FSH e LH. No macho, as altas concentrações de testosterona também exercem essa ação negativa (REECE *et al.*, 2017).

Funcionamento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG)

O funcionamento do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (Fig. 08), de maneira geral, é o mesmo para a maioria dos animais, contudo a duração do ciclo estral, cio e o momento de ovulação variam conforme a espécie (HAFEZ e HAFEZ, 2004).

A duração dos ciclos estrais, varia conforme a influência de fatores diretamente ligados à cadeia de eventos estimulantes do eixo HHG, sendo um dos principais o fotoperíodo (HAFEZ e HAFEZ, 2004). A partir do tempo de exposição do animal à luz, há um aumento ou uma diminuição na síntese de melatonina, que estimula ou inibe a produção de GNRH, alterando os níveis de FSH e LH. Os animais cujo ciclo sofre alta dependência luminosa denominam-se espécies poliéstricas estacionais (DIAS e VELOSO, 2020).



(Fonte: HAFEZ e HAFEZ, 2004)

Figura 08: Esquema ilustrativo do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, apresentando suas relações endócrinas e neuroendócrinas.

Em animais cuja reprodução ocorre após o solstício de inverno (junho no hemisfério sul e dezembro no hemisfério norte), o fotoperíodo é maior e o nível de melatonina é menor, como os equinos, classificados como fotoperíodo positivo. Já àqueles cujo fotoperíodo é menor e os níveis de melatonina aumentam, têm sua atividade reprodutiva após o solstício de verão (dezembro no hemisfério sul e junho no hemisfério norte), como os ovinos e caprinos (DA SILVA *et al.*, 2018; BRAGA e DE OLIVEIRA, 2023).

Os animais denominados poliéstricos contínuos, cuja influência da luz não é determinante para sua reprodução, como os bovinos e suínos, tiveram através de sua domesticação o desenvolvimento da função reprodutiva durante todo o ano. Em bovinos leiteiros, acontece um impacto positivo com alteração indireta nos níveis de insulina (IGF-I) e prolactina (PRL). A síntese de melatonina leva à secreção desses hormônios. A exposição a dias

de curto período também é benéfica, sobretudo em vacas secas, proporcionando maior produção de leite, se comparada a vacas expostas a dias de longo período (ZERBIELLI, 2014).

O anestro pós-parto, durante o período de lactação, dependente do grau de estimulação mamária e das condições nutricionais (HÁFEZ e HAFEZ, 2004). As biotécnicas reprodutivas são consideradas fatores modificadores do eixo HHG, particularmente na sincronização de cio, como: o “efeito macho” em caprinos, que estimula do ciclo estral e a liberação de LH, pela ação de ferormônios; o tratamento com prostaglandinas, visando lisar o corpo lúteo e o uso de progestágenos visando o controle do estro (MAIA e BEZERRA, 2010).

Fatores que afetam o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal

Diversos tipos de distúrbios do eixo HHG podem acontecer devido a vários fatores, tais como: estresse, má nutrição, anormalidades genéticas e doenças sistêmicas. Esses distúrbios levam os animais à diversas condições clínicas, desde alterações no desenvolvimento sexual e na função reprodutiva, até a problemas de infertilidade (COSTA *et al.*, 2003).

O estresse térmico, é um dos principais fatores negativos à reprodução, com os hormônios ligados ao estresse influenciando a função sexual, agindo no hipotálamo, inibindo a secreção de GnRH e diminuindo a liberação de FSH e LH, com diminuição dos seus efeitos estimulatórios sobre as gônadas (PEREIRA, 2005; COSTA *et al.*, 2016). Quando acontece uma diminuição da síntese de FSH e LH, a produção de estrógenos é diretamente afetada, levando a uma variedade de distúrbios reprodutivos (RENSIS e SCARAMUZZI, 2003).

Outros problemas que estão relacionados com o eixo HHG e influenciam diretamente a detecção de estro, são os que favorecem o aparecimento do cio silencioso e anestro, sendo frequentes frequente em rebanho leiteiro. É chamado “silencioso” porque o animal não apresenta nenhum sinal externo de cio. Pode-se suspeitar de que um animal tenha dado cio silencioso, ao examinar sua ficha e constatar repetições de cio a intervalos maiores. O cio silencioso, é relatado como falha na detecção de estro em vacas leiteiras de alta produção (PEGONARO e SALFELD, 2008). Essa falha é atribuída à exposição do hipotálamo a altas concentrações de estradiol no final da gestação, deixando-o em condição refratária, fazendo com que o animal não expresse o comportamento de estro (RISVANLI *et al.*, 2016).

O anestro é a ausência da manifestação de cio, comumente relatado no pós-parto, de forma fisiológica, durante o aleitamento, até o próximo estro (JAINUDEEN e HAFEZ, 2004). É patológico, quando o período no qual o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, em uma tentativa de se recuperar após uma gestação, excede de 90 dias (FERREIRA *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A luz do exposto, é possível concluir que o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (HHG) emerge como um pilar fundamental na regulação endócrina da reprodução e do desenvolvimento sexual em mamíferos. Além disso, destacam-se possíveis ramificações clínicas resultantes das disfunções desse eixo, enfatizando a importância de um equilíbrio hormonal adequado para a saúde reprodutiva e geral do animal. O estudo do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas oferece informações valiosas sobre os mecanismos de controle hormonal e

permite uma melhor compreensão dos distúrbios endócrinos e reprodutivos, sendo fundamental para a compreensão e determinação de padrões fisiológicos de normalidade.

REFERÊNCIAS

- AGUR, A.M.R.; DALLEY, A.F.; MOORE, K.L. **Anatomia Orientada para a Clínica**. 7. ed., Guanabara Koogan Ltda, 2014
- ALADAMAT, N.; TADI, P. **Histology, Leydig Cells**. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556007/>. Acesso em: 17 mai. 2024.
- ALLEN, M.J.; SHARMA, S. **Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)**. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500031/>. Acesso em: 17 mai. 2024.
- AL-CHALABI, M.; BASS, A.N.; ALSALMAN, I. **Physiology, Prolactin**. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/>. Acesso em: 17 mai. 2024.
- BANI, D. Relaxin: A pleiotropic hormone. **General Pharmacology: The Vascular System**, v.28, n.1, p.13–22, 1997.
- BIELLI, A.; KATZ, H.; PEDRANA, G.; GASTEL, M.T.; MORANA, A.; CASTRILLEJO, A.; LUNDEHEIM, N.; FORSBERG, M.; MARTINEZ, H.R. Nutritional management during fetal and postnatal life and the influence on testicular stereology and Sertoli cell numbers in Corriedale ram lambs. **Small Ruminant Research**, v.40, p.63-71, 2001.
- BRAGA, T.R.C.; DE OLIVEIRA, R.A. Luz artificial na reprodução equina–Revisão. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.47, n.1, p.22-31, 2023.
- BRENNER, M.G.; CRAIG, W.S. **Hypothalamic and Pituitary drugs**. 2016. Disponível em: <https://basicmedicalkey.com/hypothalamic-and-pituitary-drugs/>. Acesso em: 14 mai. 2024.
- CABLE, J.K.; GRIDER, M.H. Physiology, Progesterone. **National Center for Biotechnology Information**, FL, USA, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK558960/>. Acesso em: 17 nov. 2024.
- CHAPMAN, S.C.; KENNY, H.A.; WOODRUFF, T.K. Activin, inhibin, and follistatin in ovarian physiology. In: LEUNG, P.C.K.; ADASHI, E.Y. **The Ovary**. 2. ed., London: Elsevier Academic Press, 2004. p.279-280.
- CHILDS, G.V. **Pituitary Gland (Cell Types, Mediators, Development)**. Encyclopedia of Neuroscience, 719–726, Academic Press, 2009.
- CLIFTON, D.K.; STEINER, R.A. Neuroendocrinology of Reproduction. Yen & Jaffe's **Reproductive Endocrinology**, p.3–33, 2009. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4907-4.00001-2>.
- COOK, R.W.; THOMPSON, T.B.; JARDETZKY, T.S.; WOODRUFF, T.K. Molecular biology of inhibin action. **Seminars in Reproductive Medicine**, v.22, n.3, p.269-276, 2004.
- CORRADI, P.F.; CORRADI, R.B.; GREENE, L.W. Physiology of the hypothalamic pituitary gonadal axis in the male. **Urologic clinics of north america**, v.43, n.2, p.151-162, 2016.
- COSTA, E.M.F.; DOMENICE, S.; CORREA, F.V.; MARUI, S.; LATRONICO, A.C.; DE MENDONÇA, B.B. Genética molecular do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.47, n.4, p.440-445, 2003.

COSTA, A.N.L.; ARAÚJO, A.A.; ARAÚJO, E.P. Efeitos do estresse térmico na reprodução de fêmeas bovinas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.40, n.4, p.123-125, 2016.

CZIESELSKY, K.; PRESCOTT, M.; PORTEOUS, R.; CAMPOS, P.; CLARKSON, J.; STEYN, F.J.; CAMPBELL, R.E.; HERBISON, A.E. Pulse and surge profiles of luteinizing hormone secretion in the mouse. **Endocrinology**, v.157, n.12, p.4794–4802, 2016.

CUNNINGHAM GR, STEPHENS-SHIELDS AJ, ROSEN RC, WANG C, BHASIN S, MATSUMOTO AM. testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. **Journal of Clinic Endocrinologic and Metabolic**, v.101, n.8, p.3096–3104, 2016.

CUNNINGHAM, G.; BELKOF, L.; BROCK, G.; EFROS, M.; GITTELMAN, M.; CARRARA, D.; NEJIBER, A.; ANDO, M.; MITCHEL, J. Efficacy and safety of a new topical testosterone replacement gel therapy for the treatment of male hypogonadism. **Endocrine Practice**, v.23, n.5, p.557–565, 2017.

DA SILVA, A.A.F.; GOIS, G.C.; PESSOA, R.M.S.; CAMPOS, F.S.; DE LIMA, C.A.B. Efeito do fotoperíodo sobre ruminantes. **Nutri Time**, Areia, v.15, n.3, p.8164-8171, 2018.

D'AVILA, C.; GASPERIN, G.B.; LUCIA, J.R.T.; MORAS, F. Hormônios utilizados na indução da ovulação em bovinos – Artigo de revisão. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.43, n.4, p.797-802, 2019.

DELGADO, B.J.; LOPEZ-OJEDA, W. **ESTROGEN**. in StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.

DESAI, N.; SHARMA, R.K.; ANIRUDH, R.K.; LUDGIN, J. Female and male gametogenesis. **Clinical Reproductive Medicine and Surgery**, v.3, p.43–62, 2013.

DIAS, J.C.O.; VELOSO, C.M. A influência do fotoperíodo na reprodução do macho caprino e ovino. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v.9, n.10, p.e4359108243, 2020.

DORTON, A.M. The Pituitary Gland: Embryology, Physiology, and Pathophysiology. Neonatal Network: **The Journal of Neonatal Nursing**, v.19, n.2, p.9-17, 2000.

DRIANCOURT, M.A.; BRIGGS, J.R. Gonadotrophin-Releasing Hormone (GnRH) agonist implants for male dog fertility suppression: a review of mode of action, efficacy, safety and uses. **Frontiers in Veterinary Science**, v.7, art.483, 2020. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00483>.

DRUMMOND, J.B.; MARTINS, J.C.T.; SOARES, M.M.; DIAS, E.P. Alterações da haste hipofisária e suas implicações clínicas. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.47, n.4, p.458-466, 2003.

FERASYI, T.R.; BARRET, P.H.R.; BLACHE, D.; MARTIN, G.B. Modeling the male reproductive endocrine axis: potential role for a delay mechanism in the inhibitory action of gonadal steroids on GnRH pulse frequency. **Endocrinology**, v.157, n.5, p.2080-2092, 2016.

FERLIN, A.; SELICE, R.; CARRARO, U.; FORESTA, C. **Testicular function and bone metabolism—beyond testosterone**. v.9, n.9, p.548-554, 2013.

FERREIRA, A.M.; GOULART, I.L.; ALMEIDA NETO, J.R.M. Tempo para recuperação da atividade ovariana luteal cíclica em vacas mestiças leiteiras magras com anestro. **PUBVET**, v.13, n.2, p.1-7, 2019.

FRANÇA, L.R.; GARCIA, H.C. Célula de Sertoli. In: CARVALHO, H.F.; BUZATO, B.C. **Células**. 1. ed., Editora Manole, Barueri-SP, cap.24, 2005. p.302-325.

GANAPATHY, M.K.; TADI, P. **Anatomy, Head and Neck, Pituitary Gland**. in StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.

GARCIA, M.; FRIAS, D.; JARDIN, R.; PARUCCHI, G.; SARTORI, G.; SILVA, R. Avaliação do desempenho reprodutivo de vacas na região do pantanal sul-mato-grossense submetidas a IATF com a aplicação de GnRH. **Nativa, Sinop-MT**, v.9, n.3, p.281-285, 2021.

GOFF, A.K. Steroid hormone modulation of prostaglandin secretion in the ruminant endometrium during the estrous cycle. **Biology of Reproduction**, v.71, n.1, p.11–16, 2004.

GURGEL, J.R.C.; VIANA, C.H.C.; PEREZ, E.G.A.; NICHI, M. Dinâmica folicular em éguas: aspectos intrafoliculares. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.32, n.2, p.122-132, 2008.

HAFEZ, E.S.E.; HAFEZ, B. Ciclos Reprodutivos. In: **Reprodução Animal**. 7. ed., São Paulo: Manole, cap.4, 2004. p.62-64.

HAN, S.Y.; CHEONG, I.; MCLENNAN, T.; HERBISON, A.E. Neural determinants of pulsatile luteinizing hormone secretion in male mice. **Endocrinology**, v.161, n.2, p.1-10. 2020.

HERBISON, A.E. A simple model of estrous cycle negative and positive feedback regulation of GnRH secretion. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v.57, p.100837, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100837>.

HERBISON, A.E. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. **Nature Reviews Endocrinology**, v.12, n.8, p.452–466, 2016.

HERBISON, A.E. The gonadotropin-releasing hormone pulse generator. **Endocrinology**, v.159, n.11, p.3723-3736, 2018.

ILAHY S, ILAHY T.B. **Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary)**. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085581/>. Acesso em: 17 mai. 2024.

JAINUDEEN, M.R.; HAFEZ, E.S.E. Gestação, fisiologia pré-natal e parto. **Reprodução Animal**, v.7, p.141–142, 2004.

JOHNSON, G.P.; ONABANJO, C.G.A.; HARDY, K.; BUTNEV, V.Y.; BOUSFIELD, G.R.; JONAS, K.C. Follicle-Stimulating Hormone Glycosylation Variants Distinctly Modulate Pré-antral Follicle Growth and Survival. **Endocrinology**, v.163, p.1-16, 2022.

JOHNSTON, S.D.; KUSTRITZ, M.V.R.; OLSON, P.N.S. **Canine and Feline Theriogenology**. 1. ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.

KAWAKITA, T.; YASUI, T.; YOSHIDA, K.; MATSUI, S.; IWASA, T. Associations of LH and FSH with reproductive hormones depending on each stage of menopause transition. **BMC Women's Health**, v.23, p.286-295, 2023. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02438-5>

KLEY, B.G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 5. ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2014.

KUMAR, T.R. Rerouting of follicle-stimulating hormone secretion and gonadal function. **Fertility and Sterility**, v.119, n.2, p.180-183, 2023.

LAYCOCK, J.; MEERAN, K. The pituitary gland: The Posterior Lobe (Neurohypophysis). **Integrated Endocrinology**, v.1, n.1, p.89-108, 2015.

MA, Y.; YANG, H.Z.; XU, L.M.; HUANG, Y.R.; DAI, H.L.; KANG, X.N. Testosterone regulates the autophagic clearance of androgen binding protein in rat Sertoli cells. **Scientific reports**, v.5, 2015. DOI: 10.1038/srep08894.

MAIA, K.M.; BEZERRA, A.C.D.S. Controle do ciclo estral em caprinos: revisão. **Acta Veterinária Brasilica**, v.4, p.14-19, 2010.

MATSUO, H.; BABA, Y.; NAIR, R. M.; ARIMURA, A.; SCHALLY, A. V. Structure of the porcine LH and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.43, n.6, p.1334-1339, 1971.

MILLAR, R.P. GnRHs and GnRH receptors. **Animal Reproduction Science**, v.88, n.1/2, p.5-28, 2005.

MILLER, M.A. Endocrine System. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**, 6. ed., Mosby, USA, 2017.

MIYAZAKI, T.; UENOYAMA, R.; MATSUZAKI, T.; YAMASHITA, T.; HIRATA, T.; MIYAZAKI, M. Detection of urinary luteinizing hormone in Japanese black cows after administration of gonadotropin-releasing hormone. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.83, n.3, p.431-434, 2021.

MONTEIRO, C.D.; BICUDO, S.D.; TOMA, H.S. O papel das células de Sertoli na espermatogênese. **PUBVET**, Londrina, v.4, n.21, Ed. 126, Art. 855, 2010.

MOORE, K.L. **The Developing Human**. 10. ed., Philadelphia, PA: Saunders, 2015.

MORAES, I.A.; ROCHA, N.C. Hipotálamo e Hipófise. **Instituto Biomédico da UFF**, 2024. Disponível em: <http://fisiovet.uff.br/hipotalamo-e-hipofise/>. Acessado em: 09 jul. 2024.

MOUS, A.; CAMPOS, A.; FAHRENHORST-JONES. T. Pituitary gland. Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/pituitary-gland>. Acesso em: 14 mai. 2024

MRUK, D.D.; CHENG, C.Y. The Mammalian Blood-Testis Barrier: Its Biology and Regulation. **Endocrinology Review**, v.36, n.5, p.564–591, 2015.

PALHANO, H.C. **Reprodução em Bovinos: Fisiologia, Terapêutica e Biotecnologia**. 2. ed., Rio de Janeiro: L.F. Livros, 2008.

PATEL, H.; JESSU, R.; TIWARI, V. **Physiology, Posterior Pituitary**. StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526130/>. Acesso em: 17 mai. 2024.

PEGONARO, L.M.C.; SAALFELD, M.H. **Reciclagem em inseminação artificial de bovinos**. 1. ed., Embrapa Clima Temperado, Pelotas, 2008.

PEREIRA, C.C.J. **Fundamentos de Bioclimatologia Aplicados à Produção Animal**. Belo Horizonte: FEPMVZ, 2005.

PIRAHANCHI Y, TORO F, JIALAL I. **Physiology, Thyroid Stimulating Hormone**. in StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.

PITUITARY GLAND. Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/pituitary-gland>. Acesso em: 14 mai. 2023

RAWINDRARAJ, A.D.; BASIT, H.; JIALAL, I. **Physiology, Anterior Pituitary**. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499898/. Acesso em: 17 mai. 2024.

RENSIS, F.D.; SCARAMUZZI, J.R. Heat Stress and seasonal effects on reproduction in the dairy cow: a review. **Theriogenology**, v.60, n.6, p.1139-1151, 2003.

RISVANLI, A.; OCAL, H.; KALKAN, C. Abnormalities in the sexual cycle of bitches. In: KAOUD, H. A.E. **Canine Medicine: Recent topics and advanced research**. London: Intech Open, cap.6, 2016. p.127-138. <https://doi.org/10.4103/2305-0500.254645>.

Recebido: abr./2024.

Publicado: dez./2024.

ROBINSON, A.G.; VERBALS, J.G. **Posterior Pituitary**. Williams Textbook of Endocrinology. 10. ed., Elsevier., v.13, 300–332, 2016.

ROCHA, R.M.P.; MATOS, M.H.T.; LIMA, L.F.; SARAIVA, M.V.A.; ALVES, A.M.C.V.; RODRIGUES, A.P.R.; FIGUEIREDO, J.R. Melatonina e reprodução animal: Implicações na fisiologia ovariana. **Acta Veterinária Brasílica**, v.5, n.2, p.147-157, 2011.

ROHRBASSER, L.J.; ALSAFFAR, H.; BLAIR, J. The Hypothalamus–Pituitary Axis. **Principles of Endocrinology and Hormone Action**, p.1–35, 2016. Disponível em: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-319-27318-1_12-1. Acesso em: 17 mai. 2024.

SCANES, C.G. **Sturkie’s Avian Physiology**. 6. ed., Academic Press, 2015.

SCHLATT, S.; EHMCKE, J. Regulation of spermatogenesis: An evolutionary biologist’s perspective. **Seminars in Cell & Developmental Biology Journal**, v.29, p.2–16, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2014.03.007>.

SEAN, M.; SMITH, P.H.D.; WYLIE, W.; VALE, P.H.D. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. **Dialogues in clinical neuroscience**, v.8, n.4, p.383–95, 2006.

SHAHID, Z.; ASUKA, E.; SINGH, G. **Physiology, Hypothalamus**. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535380/>. Acesso em: 17 mai. 2024.

SHARMA, A.; JAYASENA, C.N.; DHILLO, W.S. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis: Pathophysiology of hypogonadism. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v.51, n.1, p.29-45, 2022.

SHENG, J.A.; BALES, N.J.; MYERS, S.A.; BAUTISTA, A.I.; ROUEINFAR, M.; HALE, T.M.; HANDA, R.J. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v.14, n.256, art.601939, 2021.

SILVA, C.A.B. **Mecanismo de ação hormonal**. Universidade Federal do rio Grande do Sul, 2010. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2020/11/hormonios_mecanismos.pdf. Acesso em: 13 ago. 2010.

SILVA, E.I.C. **Reprodução animal: O ciclo estral de bovinos leiteiros**. Universidade Federal Rural de Pernambuco, EMBRAPA Gado de leite, 2020. Disponível em: <file:///D:/Area%20de%20Trabalho/Ciclo%20Estral%20Bov%20Leite%20-%202020.pdf>. Acessado em: 13 out. 2024.

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, 7. ed., Artmed, 2017.

SMITH, K.B.; MURRAY, E.; CHANDRASEGARAM, R.; LIANG, J.; MALLETT, J.F.; MATAR, C.; BLAUSTEIN, J.D.; ISMAIL, N. Pubertal immune challenge suppresses the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male and female mice. **Brain Research Bulletin**, v.170, p.90-97, 2021.

SPERGEL, D.J. Neuropeptidergic modulation of GnRH neuronal activity and GnRH secretion controlling reproduction: insights from recent mouse studies. **Cell and Tissue Research**, v.375, n.1, p.179–191, 2019.

SRINIVASAN, V.; SPENCE, W.D.; PANDI-PERUMAL, S.R.; ZAKHARIA, R., BHATNAGAR, K.P.; BRZEZINSKI, A. Melatonin and human reproduction: Shedding light on the darkness hormone. **Gynecological Endocrinology**, v.25, n.12, p.779–785, 2009.

- STAUB, C.; JOHNSON, L. Review: Spermatogenesis in the bull. **Animal**, v.12, n.1, p.27-35, 2018.
- SUGIMOTO, M.A.; VAGO, J.P.; TEIXEIRA, M.M.; SOUSA, L.P. Annexin A1 and the Resolution of Inflammation: Modulation of Neutrophil Recruitment, Apoptosis, and Clearance. **Journal of Immunology Research**, v.2016, p.1–13, 2016.
- TREVISOL, E.; FERREIRA1, J.C.P.; ACKERMANN, C.L.; DESTRO, F.C.; AMARAL, J.B. Luteólise em bovinos: revisão. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v.37, n.1, p.29-36, 2013.
- UMEMORI, Y.; MURAI, R.; ASANUMA, K.; TAKAHASHI, Y.; KUNO, Y.; SAITO, T.; TAKAHASHI, S. Luteinizing hormone (LH) formed a complex with an immunoglobulin G caused abnormally high levels of LH: A case report. **Clinical Biochemistry**, v.93, p.33-35, 2021.
- VINCENT, L.; COHEN, W.; DELAGRANGE, P.; BOUTIN, J.A.; NOSJEAN, O. Molecular and cellular pharmacological properties of 5-methoxycarbonylamino-N-acetyltryptamine (MCA-NAT): a nonspecific MT3 ligand. **Journal of Pineal Research**, v.48, n.3, p.222–229, 2010.
- VIGIL, P.; RIO, P.J.; MOLINA, N.; GUTIÉRREZ, P.; LYON, C.; BERNAL, Y.; SERRANO, G.F. Ovulation a sign of health: understanding reproductive health in a new way. **Reproductive Health Research Institute**. p.4-15, 2019.
- WILKINSON, M.; BROWN, R.E. **The endocrine glands and their hormones. An Introduction to Neuroendocrinology**, 1. ed., Cambridge Core, cap.2, 2015.
- WONG, W.J.; KHAN, Y.S. **Histology, Sertoli Cell**. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560631/>. Acesso em: 17 mai. 2024.
- XU, X.L.; HUANG, Z.Y.; YU, K.; LI, J.; FU, X.W.; DENG, S.L. Estrogen biosynthesis and signal transduction in ovarian disease. **Frontiers Endocrinology**, v.13, art.827032, 2022.
- YANG, X.; SONG, W.; ZHANG, K.; WANG, Y.; CHEN, F.; CHEN, Y.; HUANG, T.; JIANG, Y.; WANG, X.; ZHANG, C. p38 mediates T-2 toxin-induced Leydig cell testosterone synthesis disorder. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v.253, art.114695, 2023.
- ZERBIELLI, C.L.; BATISTA, C.P.; WOLKMER, P.; SIQUEIRA, L.C. **Avaliação da luminosidade nas instalações de bovinos leiteiros: atual situação e projeção de oportunidade para manejo de fotoperíodo**. 1. ed., Cruz Alta: Editora Ilustração, 2014.
- ZHAO, S.; GUO, Z.; XIANG, W.; WANG, P. The neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of the reproduction in female pigs. **Animal Reproduction**, v.18, n.4, p. e20210063, 2021.
- ZIMMERMANN, C.; STEVANT, I.; BOREL, C.; CONNE, B.; PITETTI, J.L.; CALVEL, P.; KAESSMANN, H.; JEGOU, B.; CHALMEL, F.; NEF, S. Research Resource: The dynamic transcriptional profile of sertoli cells during the progression of spermatogenesis. **Journal of Molecular Endocrinology**, v.29, n.4, p.627–642, 2015.