

ENDOCRINOLOGIA DA REPRODUÇÃO EM MACHOS

(Endocrinology of reproduction in males)

Laura Teixeira Viana VALE^{1*}; Isabele Amorim de MOURA¹; Sergio Matheus Cidade RIBEIRO¹; Pamela Gabrielle Tavares da COSTA¹; 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: lvianavale2003@gmail.com

RESUMO

O sistema endócrino é uma organização altamente especializada constituída por glândulas e tecidos responsáveis pela produção e liberação de hormônios, substâncias bioquímicas essenciais para a regulação de funções fisiológicas nos animais. De acordo com sua estrutura química, hormônios se dividem em esteroides, peptídicos/proteicos e derivados do aminoácido tirosina. Em particular, no sistema reprodutivo masculino, as glândulas endócrinas desempenham um papel central. O sistema endócrino dos mamíferos é intimamente ligado ao seu sistema nervoso e a estrutura que evidencia essa relação é o hipotálamo. Tratando-se especificamente do sexo masculino, têm-se os testículos que desempenham um papel duplo, por um lado, realizam funções exócrinas, produzindo espermatozoides, por outro, têm função endócrina, secretando hormônios esteroides, com destaque para a testosterona. O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), de origem hipotalâmica, dá suporte a liberação de LH e FSH pelas células gonadotróficas. O FSH e LH estão entre os principais hormônios relacionados aos processos reprodutivos em machos e alterações em seus níveis comprometem o desempenho reprodutivo do animal. Assim, seu conhecimento é importante para o diagnóstico e tratamento dos distúrbios reprodutivos, permitindo também o desenvolvimento de práticas clínicas e biotecnológicas que permitam um controle reprodutivo mais eficiente.

Palavras-chave: Gonadotrofina, hormônio, reprodutor.

ABSTRACT

The endocrine system is a highly specialized organization composed of glands and tissues responsible for the production and release of hormones, biochemical substances essential for the regulation of physiological functions in animals. According to their chemical structure, hormones are divided into steroids, peptides/proteins, and derivatives of the amino acid tyrosine. In particular, in the male reproductive system, endocrine glands play a central role. The endocrine system of mammals is closely linked to their nervous system, and the structure that highlights this relationship is the hypothalamus. Specifically regarding the male sex, the testes have a dual role: on one hand, they perform exocrine functions by producing sperm, and on the other hand, they have an endocrine function by secreting steroid hormones, especially testosterone. The gonadotropin-releasing hormone (GnRH), originating from the hypothalamus, supports the release of LH and FSH by the gonadotrophic cells. FSH and LH are among the main hormones related to reproductive processes in males, and alterations in their levels can impair the animal's reproductive performance. Thus, understanding these hormones is important for the diagnosis and treatment of reproductive disorders, and also enables the development of clinical and biotechnological practices that allow for more efficient reproductive control.

Keywords: Gonadotropin, hormone, breeder.

INTRODUÇÃO

O sistema endócrino é uma organização especializada constituída por glândulas e tecidos responsáveis pela produção e liberação de hormônios, substâncias bioquímicas essenciais para a regulação de funções fisiológicas nos animais. Esses hormônios, como o hormônio foliculo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (HL), atuam como mensageiros químicos que percorrem a corrente sanguínea, atingindo células-alvo e iniciando uma série de

Recebido: abr./2025.

Publicado: dez./2025.

respostas para a manutenção da homeostase. A complexidade do sistema endócrino reflete-se na variedade de funções: regulação e coordenação de atividades corporais, como metabolismo, crescimento, função sexual, reprodução, dentre outras (MALIN e STEWART, 2020).

O sistema endócrino interage principalmente com o sistema nervoso e tal interação é essencial para funções relacionadas a adaptação aos estímulos ambientais e internos. Ambos os sistemas trabalham de forma coordenada com respostas rápidas e eficientes às condições fisiológicas do organismo dos mamíferos (MALIN e STEWART, 2020).

O sistema nervoso e o sistema endócrino trabalham em conjunto para manter a homeostase, regulando diversas funções corporais. O sistema nervoso, através do sistema nervoso autônomo (SNA), responde rapidamente a estímulos, enquanto o sistema endócrino, através da liberação de hormônios, exerce efeitos mais duradouros e generalizados. O hipotálamo, uma região do cérebro, atua como ponte entre os dois sistemas, controlando a liberação de hormônios pela glândula pituitária e influenciando funções como fome, sede e resposta ao estresse (UNIFAL, 2025).

Um aspecto importante dessa regulação é a secreção hormonal pulsátil, que influencia não apenas na eficácia das ações, mas também na natureza das respostas fisiológicas. O controle temporal e a regulação da secreção hormonal são fundamentais para a manutenção de funções como o metabolismo, o crescimento, a resposta ao estresse, a reprodução e o equilíbrio interno do organismo. O estudo do sistema endócrino, e em sua relação com a reprodução, é de grande importância, uma vez que disfunções hormonais podem resultar em distúrbios metabólicos, problemas de fertilidade e doenças endócrinas (ROELFSEMA *et al.*, 2016).

Em particular, no sistema reprodutivo masculino, as glândulas endócrinas desempenham um papel central. Elas podem ser classificadas em duas categorias com base nas suas funções: as glândulas exclusivamente endócrinas, como a hipófise, a tireoide, as paratireoides, as glândulas suprarrenais e a pineal, que secretam hormônios diretamente na corrente sanguínea, regulando o metabolismo, a resposta ao estresse e a pressão arterial; e as glândulas mistas as gônadas que possuem funções endócrinas e exócrinas. No sexo masculino, têm-se os testículos que desempenham um papel duplo, realizam funções exócrinas, produzindo espermatozoides, e tem função endócrina, secretando hormônios esteroides, com destaque para a testosterona (GORMALLY *et al.*, 2019).

Este esteróide sexual, considerado o principal responsável por desencadear o surgimento de características sexuais secundárias masculinas, influencia diretamente a espermatogênese e o comportamento sexual, além de ser um regulador fundamental de várias funções fisiológicas, como o metabolismo celular e a manutenção da massa muscular (FOWDEN e FORHEAD, 2022). Esta revisão de literatura teve como objetivo explorar a complexidade da regulação do sistema endócrino nos mamíferos, com ênfase na endocrinologia reprodutiva masculina.

DESENVOLVIMENTO

Classificação química dos hormônios

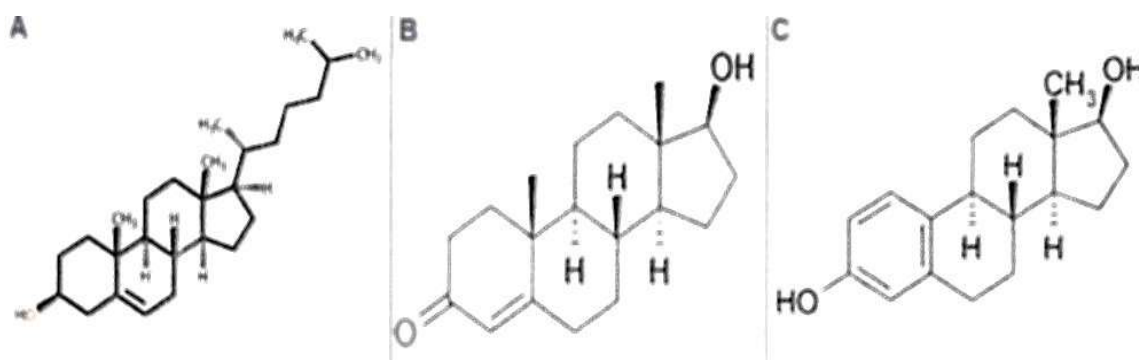
Os hormônios podem ser classificados quimicamente em peptídeos, aminas, esteróides e eicosanóides (NELSON e COX, 2014; KLEIN, 2021). Cada grupo químico de hormônios têm

diferentes características quanto a sua forma de síntese, armazenagem, meia-vida, transporte no sangue e mecanismo de ação. Os hormônios peptídicos, as aminas e os eicosanóides agem a partir do exterior da célula-alvo, via receptores de superfície, já os esteróides atuam sobre receptores localizados no núcleo da célula (DUKES e SWENSEN, 2017).

Peptídeos: Um peptídeo é uma cadeia de aminoácidos ligados por ligações peptídicas. Nessa categoria são os seguintes hormônios: pancreáticos, paratireoidiano, placentário, hipotalâmico e hipofisário (NELSON e COX, 2014). Podem ser denominados como peptídeos, polipeptídeos ou proteínas, dependendo do seu comprimento de cadeia. A estrutura de um peptídeo é definida pela sequência de aminoácidos e pela configuração espacial da cadeia (DUKES e SWENSEN, 2017). As glândulas endócrinas produtoras de peptídeos são entremeadas por capilares fenestrados. Esses capilares permitem uma maior permeabilidade das moléculas, de modo que os peptídeos passam rapidamente do interior das células secretoras para a corrente sanguínea, onde são transportados para as células-alvo (NELSON e COX, 2014).

Aminas: São hormônios derivados dos aminoácidos tirosina e triptofano e são sintetizados pela medula adrenal (CONSTANZO, 2015). Uma amina é uma molécula orgânica que contém um átomo de nitrogênio com uma ligação simples a um ou mais átomos de carbono e, possivelmente, a átomos de hidrogênio. Existem dois tipos de hormônios aminas: as catecolaminas e as indolaminas. Os compostos dopamina, adrenalina e noradrenalina são catecolaminas, são derivadas do aminoácido tirosina, já as indolaminas derivam-se do triptofano, e incluem a serotonina e a melatonina (KLEIN, 2021).

Esteróides: Os esteroides são derivados do colesterol (KLEIN, 2021), que é o precursor de diversos hormônios, incluindo a testosterona e o estradiol (Fig. 01) (NORMAN e LITWACK, 1997). Os esteroides são sintetizados pelo córtex adrenal, as gônadas e a placenta, e incluem os corticosteroides, os estrógenos, os andrógenos e a progesterona (CONSTANZO, 2015).



(Fonte: COSTA *et al.*, 2021)

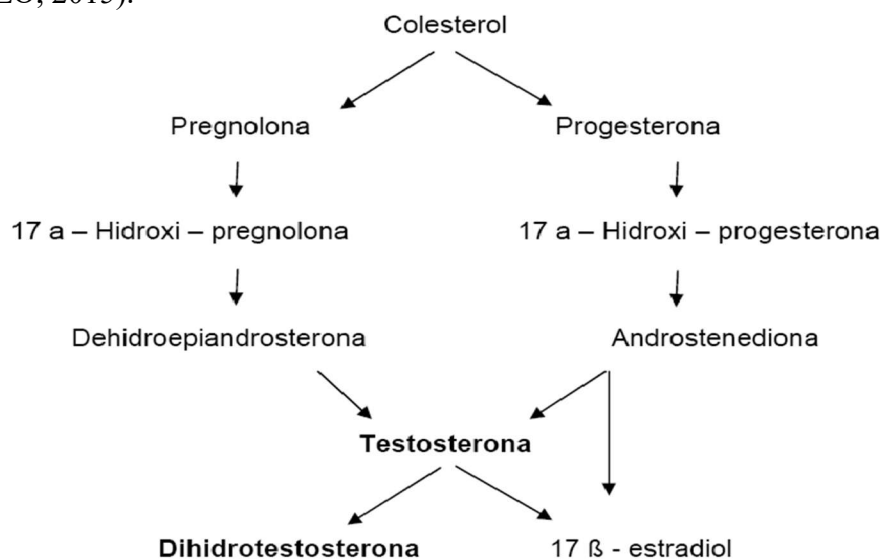
Figura 01: Visualização das cadeias orgânicas da estrutura química do colesterol (A), do estradiol (B) e da testosterona (C).

Os esteróides são hormônios lipossolúveis que atravessam facilmente as membranas celulares. Eles pertencem a uma classe de lipídios caracterizada por uma estrutura comum: um núcleo esteróide formado por 17 átomos de carbono dispostos em quatro anéis hidrocarbonados

fusionados. Essa estrutura confere aos esteróides suas propriedades químicas. A partir do núcleo esteróide, diversas estruturas químicas podem ser formadas, devido ao fato de que a diferença entre os esteróides está nos grupos funcionais que se ligam a esse núcleo central. Esses grupos podem incluir álcoois, ésteres, enóis, cetonas, ácidos carboxílicos, entre outros, conferindo propriedades específicas a cada hormônio esteroide (COSTA *et al.*, 2021).

Nos machos o principal esteróide é a testosterona (LO *et al.*, 2018), que é um andrógeno sintetizado nos testículos pelas células de Leydig (HAFEZ e HAFEZ, 2004). Os andrógenos também são produzidos no córtex adrenal, embora em quantidades muito menores, sendo nas fêmeas o principal local de síntese de testosterona (MCHENRY *et al.*, 2014). Neste grupo também está incluída a forma hormonal da vitamina D (1,25-dihidroxi-colecalciferol) (NELSON e COX, 2014).

As células de Leydig, sob estímulo do hormônio luteinizante (LH), secretam a testosterona e seu metabólito biologicamente mais ativo, a 5-dihidrotestosterona (DHT) (Fig. 02). A conversão da testosterona em DHT ocorre nos órgãos-alvo, como próstata, pele, folículos pilosos e cérebro, por ação da enzima 5 α -redutase, que utiliza NADPH como coenzima. Existem diferentes isoenzimas da 5 α -redutase, cuja expressão varia conforme o tecido. A DHT possui maior afinidade pelo receptor androgênico do que a testosterona (SILVA *et al.*, 2004; CONSTANZO, 2015).



(Fonte: DOS SANTOS *et al.*, 2014)

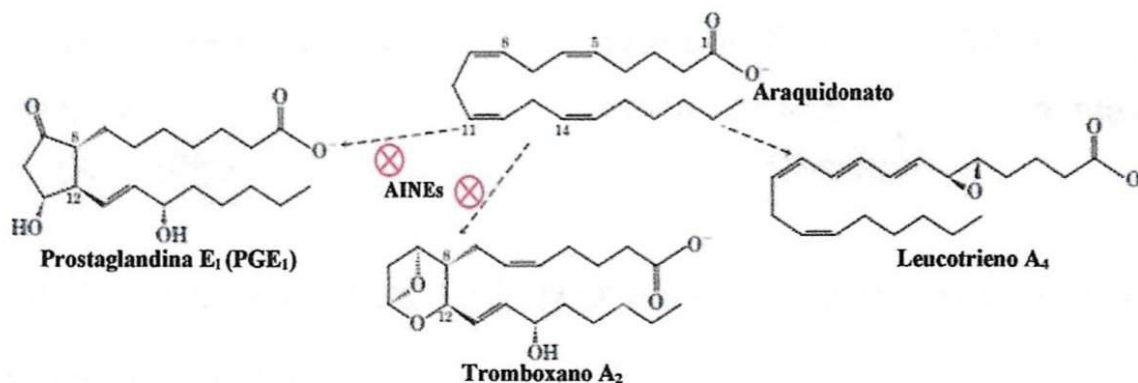
Figura 02: Via biossintética dos hormônios esteróides a partir do colesterol.

O estrógeno possui função dupla: em concentrações normais, aumenta o número de receptores para os andrógenos e em concentrações elevadas, possui forte ação anti-androgênica e inibe a secreção de testosterona e do LH (SILVA *et al.*, 2004). O estrógeno aumenta a síntese da globulina que se liga à testosterona livre, inativando-a e inibe a enzima 5 α -redutase, reduzindo a conversão da testosterona em DHT (NORMAN e LITWACK, 1997).

Eicosanóides

Os eicosanóides incluem as prostaglandinas, os leucotrienos e os tromboxanos, compostos derivados do ácido araquidônico e produzidos na membrana plasmática em quase

todos os tecidos (Fig. 03) (NELSON e COX, 2014). Na função reprodutiva são importantes a prostaglandina F₂ α (PG F₂ α) e a prostaglandina E₂ (PGE₂).



(Fonte: NELSON e COX, 2014)

Figura 03: Estrutura química do ácido araquidônico e alguns derivados de eicosanoides.

Características da atividade hormonal

Os hormônios são substâncias químicas produzidas inicialmente nas formas de, pré-hormônios e pró-hormônios, por tecidos específicos. São reconhecidos também, como hormônios, as substâncias produzidas pelos neurônios e é o caso da vasopressina e da ocitocina, sintetizados pelos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo (KLEIN, 2021). Também são considerados como hormônios, substâncias presentes em zonas do cérebro com funções de neurotransmissores, como hormônios liberadores do hipotálamo (GnRH, TRH, CRH, somatostatina) e hormônios da pituitária (ACTH, β -endorfinas) (CONSTANZO, 2015).

Outros hormônios são sintetizados por células dispersas em determinados tecidos, e não por glândulas endócrinas propriamente ditas. É o caso dos hormônios do trato gastrointestinal (gastrina, secretina, GIP, VIP, CCK) e das prostaglandinas, que são produzidos em quase todas as células do organismo (RODRIGUES *et al.*, 2005).

Existem outros hormônios que não são diretamente sintetizados por células endócrinas, mas produzidos no sangue por ação enzimática, sobre um precursor sintetizado no fígado, como é o caso da angiotensina. Outro exemplo é a vitamina D3 (colecalfiferol), produzida em órgãos a partir de precursores exógenos, como alimentos ingeridos pelo animal (DUKES e SWENSEN, 2017; KLEIN, 2021).

Os esteróides são transportados até suas células-alvo pelo plasma por meio de proteínas específicas (NELSON e COX, 2014), como a globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG) e a albumina (LAMM *et al.*, 2016). A união dos hormônios a essas proteínas transportadoras limita sua difusão através dos tecidos, mas ao mesmo tempo, os protege da degradação enzimática. Os hormônios que são transportados por proteínas do sangue devem estar em forma livre para poder entrar nas células-alvo, devendo portanto, haver um equilíbrio entre a forma acoplada à proteína e a forma livre destes hormônios. Este equilíbrio varia em função da espécie (DUKES e SWENSEN, 2017).

O sistema neuroendócrino possui sensores e mecanismos de regulação capazes de detectar os efeitos biológicos dos hormônios, contribuindo para a manutenção da homeostase dos metabólitos, eletrólitos, fluidos corporais e da taxa dos processos metabólicos. Um exemplo

de regulação por feedback é a secreção do hormônio da paratireóide (PTH) e da insulina, em resposta às concentrações plasmáticas de cálcio (Ca^{2+}) e glicose, respectivamente. Uma diminuição nos níveis de cálcio, induz a secreção de PTH pela paratireoide (feedback negativo). De modo semelhante, o aumento dos níveis de glicose estimula a secreção de insulina pelas células β das ilhotas pancreáticas, que promove a redução da glicose plasmática (HORST *et al.*, 2005; DUKES e SWENSEN, 2017).

Mecanismos de ação hormonal

Todos os hormônios atuam através de receptores específicos, os quais estão presentes unicamente nas células-alvo (NELSON e COX, 2014; KLEIN, 2021). Os receptores são proteínas que têm sítios de união aos quais se ligam os hormônios com bastante especificidade e afinidade, provocando mudanças conformacionais que geram o desencadeamento de reações modificadoras do metabolismo da célula-alvo. O número de receptores varia em cada tipo de célula, variando portanto o grau da resposta de cada célula à ação hormonal (DUKES e SWENSEN, 2017).

Existem dois tipos de mecanismos da ação hormonal, os quais estão em função do tipo de hormônio: 1) os hormônios que possuem seus receptores na superfície da membrana plasmática das células-alvo; 2) os hormônios que podem atravessar a membrana plasmática das células-alvo (DUKES e SWENSEN, 2017).

Hormônios peptídicos e as catecolaminas, por serem moléculas hidrossolúveis, não conseguem atravessar a bicamada lipídica da membrana plasmática, interagindo, portanto, com receptores localizados na superfície da membrana das células-alvo (DUKES e SWENSEN, 2017). A união do hormônio a seu receptor específico causa uma mudança no formato do receptor, ativando uma série de eventos intracelulares que resulta no aumento de substâncias conhecidas como segundos mensageiros, geralmente nucleotídeos cíclicos ou cálcio (MARTINS *et al.*, 1995; SANDERS, 2000; VANNESTE *et al.*, 2007).

Esses segundos mensageiros desempenham papéis na regulação de reações enzimáticas específicas ou modulam a velocidade de transcrição de determinados genes (CONSTANZO, 2015) e podem ser de vários tipos. Entre os mais importantes estão: o AMP cíclico (cAMP), o GMP cíclico (cGMP), o cálcio e os derivados do fosfatidil-inositol (MURRAY *et al.*, 1995; VANNESTE *et al.*, 2007).

O cAMP é o mediador comum da ação de muitos hormônios. A interação hormônio-receptor ativa a enzima plasmática adenilil-ciclase, que converte ATP em 3'-5'-adenosina monofosfato cíclica (cAMP) (NELSON e COX, 2014). A atividade dessa enzima pode ser estimulada ou inibida por meio de mecanismos mediados por complexos proteicos regulatórios (CONSTANZO, 2015). Alguns hormônios atuam inibindo a adenilil-ciclase, diminuindo os níveis de cAMP, evitando a fosforilação de proteínas específicas (RITTER e HALL, 2009). Entre os mais importantes estão: catecolaminas α -adrenérgicas, insulina, glucagon somatostatina e as prostaglandinas PGE1 e PG2, agentes opiáceos, LH, FSH, TSH, hCG, GnRH, PTH e calcitonina (NETO *et al.*, 2024).

O guanosina-monofosfato cíclico (cGMP), é um nucleotídeo que atua como segundo mensageiro em diversos tipos celulares, como nas células do epitélio intestinal, coração, vasos sanguíneos, cérebro e dutos coletores renais (MURRAY *et al.*, 1995; VANNESTE *et al.*, 2007).

A ação do cGMP varia conforme o tecido e é derivado da conversão da guanosina trifosfato (GTP), pela ação da enzima guanilil-ciclase (NELSON e COX, 2014).

Os níveis intracelulares de cGMP podem ser aumentados pela ação de diversos hormônios e neurotransmissores, como a acetilcolina. Existem substâncias que atuam através do cGMP, como o fator natriurético atrial (ANF) (VANNESTE *et al.*, 2007), que é produzido por ativação da guanilil-ciclase das membranas das células atriais do coração quando ocorre um aumento do volume circulatório de sangue, ocasionando uma dilatação do átrio (MURRAY *et al.*, 1995; SANDERS, 2000). O ANF, também ativa a guanilil-ciclase nas células coletoras dos túbulos renais, para aumentar a excreção de sódio, aumentando a excreção de água, diminuindo o volume circulatório. A pressão sanguínea também é reduzida pela ação do ANF, mediante a cGMP, causando vasodilatação (NELSON e COX, 2014).

A fosfolipase C, uma enzima localizada na membrana plasmática, hidrolisa o fosfatidil-inositol-4,5-difosfato, gerando dois importantes segundos mensageiros: o diacilglicerol (DAG) e o inositol-1,4,5-trifosfato (ITP) (NELSON e COX, 2014). O DAG é um ativador de proteínas-quinases, fosforilando proteínas específicas na membrana plasmática, e no citoplasma. O ITP libera íons cálcio armazenados no retículo endoplasmático. O ITP estimula a saída de Ca^{2+} das organelas citoplasmáticas. Dentre os hormônios que atuam por este mecanismo estão o TRH, ACTH, LH, angiotensina II, serotonina e a vasopressina (MEHLMANN *et al.*, 1996).

Os hormônios esteroides podem atravessar as membranas plasmáticas e seus receptores se localizam no núcleo. A interação hormônio-receptor nuclear altera diretamente a transcrição de genes específicos, o que requer tempo para síntese de RNAm e, posteriormente, para a síntese de proteínas nos ribossomos (CONSTANZO, 2015). O RNAm é depois traduzido nos ribossomos para produzir a proteína específica que causa a resposta metabólica. Por outro lado, a formação do complexo pode exercer um efeito inibitório, impedindo a transcrição e a tradução de certos genes (NELSON e COX, 2014).

O tempo de ação dos hormônios peptídicos e das catecolaminas é mais rápido que o mecanismo de ação dos hormônios esteroides e tireoidianos. Isso se deve ao fato de que os hormônios peptídicos interagem com receptores localizados na membrana plasmática, desencadeando rápidas modificações metabólicas. Em contraste, os hormônios esteroides e tireoidianos são lipofílicos e precisam atravessar a membrana plasmática (CONSTANZO, 2015). Devido ao tempo levado para a transcrição e a tradução dos genes, os hormônios esteroides estão envolvidos em respostas mais lentas (DUKES e SWENSEN, 2017).

Eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal

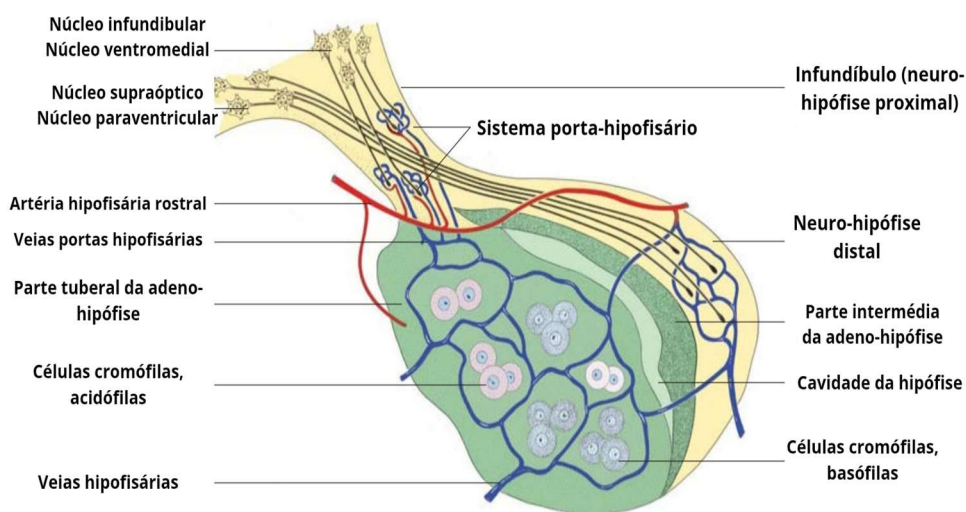
O sistema endócrino dos mamíferos é intimamente ligado ao seu sistema nervoso e a estrutura que evidencia essa relação é o hipotálamo, região assoalho do diencéfalo e parede do terceiro ventrículo cerebral. Nas estruturas pertencentes ao hipotálamo inclui-se o quiasma óptico, corpos mamilares, eminência média e túber cinéreo, do qual deriva-se o infundíbulo, estrutura responsável por sustentar a hipófise, glândula endócrina localizada na fossa hipofisial do osso basisfenóide, também no diencéfalo, que é subdividida funcionalmente em adeno-hipófise e neuro-hipófise (DANIEL e PRICHARD, 1975; KÖNIG e LIEBICH, 2016; KLEIN, 2021).

O hipotálamo divide-se em terços no sentido rostral-caudal onde estão inseridos núcleos e sistemas de corpos neuronais, dentre esses sistemas, dois possuem relação estreita com o sistema endócrino: os sistemas magnocelular e parvocelular. O sistema magnocelular é formado pelos neurônios dos núcleos supraóptico e paraventricular, cujos axônios se projetam para constituir a parte nervosa da hipófise e agem como células secretoras liberando vasopressina e ocitocina nos vasos da região (SABER e LOWELL, 2014).

A vasopressina é responsável por manter a homeostase através da reabsorção de água nos rins e ajustes na pressão arterial, enquanto a ocitocina, em machos, é capaz de controlar a contratilidade do epidídimo e estimular a liberação de espermatozoides no momento da ejaculação (BOUMANSOUR *et al.*, 2021; PALOMERA *et al.*, 2021).

O sistema parvocelular possui maior efeito sobre a hipófise e é composto por neurônios menores na parede do terceiro ventrículo cerebral, divididos entre porções do núcleo paraventricular e do núcleo arqueado. Os axônios desses neurônios se estendem até a eminência média para liberar fatores liberadores ou inibidores de hormônios em direção à hipófise, dentre eles o GnRH (hormônio liberador da gonadotrofina), por meio de um sistema porta venoso denominado sistema porta hipotalâmico-hipofisário (SABER e LOWELL, 2014).

O sistema porta hipotalâmico-hipofisário (Fig. 04) é responsável pela integração vascular entre hipotálamo e hipófise. A artéria hipofisária dorsal irriga a adeno-hipófise e forma um leito capilar na eminência média, esse leito capilar desemboca num par de veias portais que drenam o sangue para o leito capilar secundário localizado na *pars distalis* da adeno-hipófise. Dessa forma os neurônios hipotalâmicos conseguem secretar seus fatores liberadores ou inibidores de hormônios no leito capilar primário, de onde serão drenados pelas veias portais até o leito secundário na adeno-hipófise, no qual a natureza sinusóide dos capilares permite sua passagem para o parênquima hipofisário (LAKANWAL, 2023).



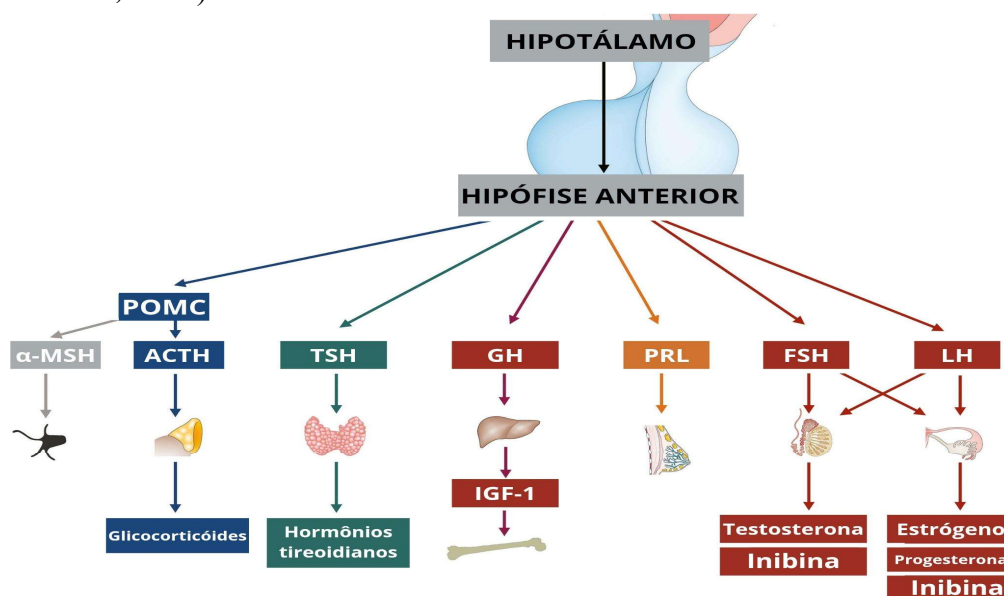
(Fonte: KONIG e LIEBICH, 2016)

Figura 04: Ilustração demonstrando as subdivisões da hipófise e a distribuição dos vasos sanguíneos do sistema porta hipotalâmico-hipofisário.

As duas porções da hipófise não se diferem apenas em função e população celular, mas também em sua origem embriológica. A adeno-hipófise se origina a partir da bolsa de Rathke, também chamada de duto crânio-faríngeo, uma invaginação do teto do estomodeu, enquanto a

neurohipófise se origina do infundíbulo, uma extensão ventral do diencefalo localizada caudal ao quiasma óptico. O parênquima da neuro-hipófise é composto pelos axônios de neurônios cujos corpos estão nos núcleos hipotalâmicos, por outro lado, a adeno-hipófise apresenta tipos celulares especiais e complexos nutridos por uma rede de sinusóides (AMAR e WEISS, 2003).

A adeno-hipófise tem sua população celular endócrina classificada de acordo com a afinidade tintorial das células em lâminas preparadas com hematoxilina e eosina, que podem ser cromófilas, que incluem as acidófilas e basófilas, ou cromófobas. Cada grupo celular produz e secreta classes diferentes de hormônios mediante estimulação hipotalâmica (Fig. 05). Os hormônios produzidos são classificados de acordo com sua natureza, existem os promotores do crescimento como a somatotrofina (GH) e prolactina (PRL), os glicoprotéicos como os hormônios luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH) e tireotrófico (TSH) e por último os hormônios derivados da pro-opiomelanocortina como a corticotropina (ACTH) (GONZÁLEZ, 2002; OOI *et al.*, 2004).



(Fonte: FELDT-RASMUSSEN *et al.*, 2021)

Figura 05: Esquema ilustrativo demonstrando a produção de hormônios pela adeno-hipófise e seus órgãos de atuação.

As células acidófilas recebem essa denominação devido ao seu citoplasma ser corado pela eosina, apresentando tonalidade rósea, e se localizam nas porções laterais do lobo anterior da hipófise. Os fatores de liberação hipotalâmicos GHRH e PRF estimulam a produção de somatotrofina (GH) e prolactina (PRL), respectivamente, por essas células, sendo que as somatotróficas formam 40 a 50% da população hipofisária, enquanto as lactotróficas constituem 10 a 25% (AMAR e WEISS, 2003; KLEIN, 2021).

O GH tem a função de regular o crescimento nos animais, atuando na captação de nitrogênio e aminoácidos, crescimento muscular, refinando a atividade ribossômica e das enzimas RNA e DNA polimerase de modo a promover a divisão celular em múltiplos tecidos, ademais produz estímulo ao crescimento testicular, espermatogênese e síntese de esteróides (RABASSA *et al.*, 2018; MOAWAD *et al.*, 2025). A PRL tem ação mais relevante em fêmeas, sendo responsável pelo crescimento da glândula mamária, associada ao GH, hormônios

tireoidianos, estradiol, progesterona e glicocorticóides, e pela manutenção da lactação (GONZÁLEZ, 2002; BACHELOT e BINART, 2007).

As células basófilas constituem o outro grupo de células cromófilas e se coram em hematoxilina, adquirindo um tom arroxeado em seu citoplasma, elas se subdividem em corticotróficas, gonadotróficas e tireotróficas, secretando, respectivamente, ACTH, FSH e LH e TSH, mediante estímulo dos fatores de liberação hipotalâmicos: CRH, GnRH e TRH. As células corticotróficas se localizam na região anteromedial, enquanto as gonadotróficas têm distribuição ubiqüitária, suas populações somadas ocupam cerca de 40% da celularidade da adeno-hipófise (AMAR e WEISS, 2003).

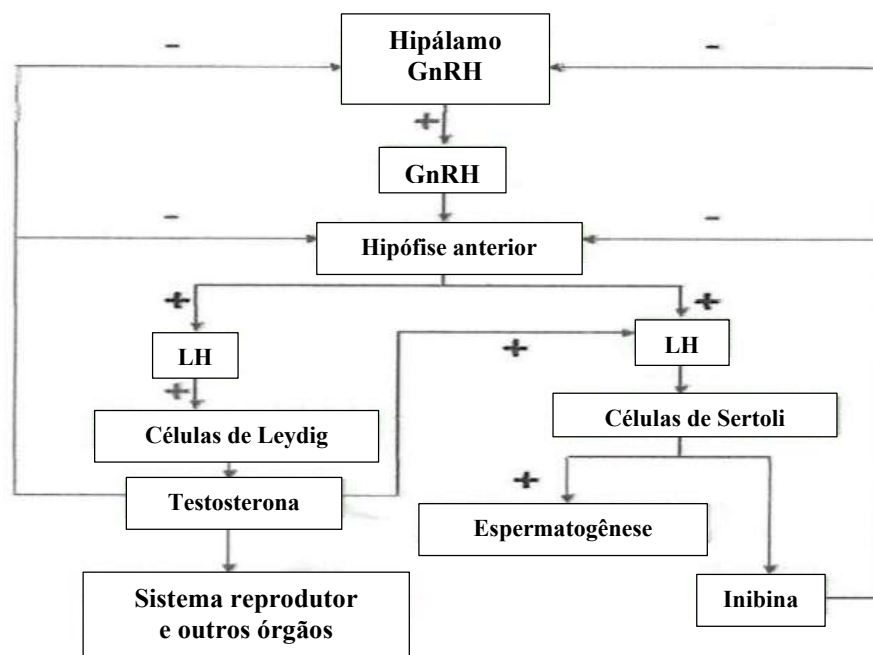
O FSH e LH estão entre os principais hormônios relacionados aos processos reprodutivos em machos e alterações em seus níveis comprometem o desempenho reprodutivo do animal. O FSH tem ação sobre os túbulos seminíferos do testículo, agindo nas células germinativas e estimulando a espermatogênese. O FSH regula a atividade das células de Sertoli, está envolvido na secreção de estradiol com base em testosterona, processo realizado pelas células de Sertoli, e indiretamente fortalece a ação do LH. O LH é o hormônio responsável por regular e estimular a produção e secreção da testosterona pelas células de Leydig, provocando sua hipertrofia devido ao aumento de sua atividade (OBERLENDER *et al.*, 2010).

O ACTH é produzido e lançado na circulação pelas células corticotróficas após estimulação pelo CRH na adeno-hipófise, uma vez na circulação, este hormônio age nas glândulas adrenais para induzir a síntese de cortisol (BINDELLINI *et al.*, 2024). O TSH é secretado mediante ação do TRH sobre as células tireotróficas e seu efeito é estimular as células foliculares da tireóide a produzir os hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), estando ambos envolvidos na regulação metabólica (FELDT-RASMUSSEN *et al.*, 2021).

Mecanismos de controle da síntese hormonal

De forma geral, a secreção dos hormônios hipofisários é regulada pelo mecanismo de *feedback* negativo (Fig. 06). As gonadotrofinas tem sua produção modulada pelos níveis de esteróides gonadais, no macho a testosterona ao ser aromatizada a estradiol inibe o LH, enquanto a inibina, produzida devido a estímulo das células de Sertoli, controla a síntese do FSH. O mesmo ocorre nas atividades do FSH e do ACTH, por exemplo, onde as concentrações dos hormônios tireoidianos e o cortisol, respectivamente, regulam a secreção dos mediadores hipotalâmicos (GONZÁLEZ, 2002; HERBISON, 2020; BINDELLINI *et al.*, 2024).

Com relação aos hormônios envolvidos na reprodução de machos, o GnRH é inicialmente produzido em pulsos gerados por neurônios de kisspeptina, conseqüentemente sua ação na adeno-hipófise provoca a liberação de FSH e LH e este estimula a síntese e liberação de testosterona. O FSH é produzido em pulsos de GnRH mais baixos, enquanto o LH é produzido a pulsos em frequências mais elevadas. O estímulo positivo a partir do GnRH faz com que a concentração de testosterona suba no sangue e quando atinge níveis altos, há a inibição da secreção de GnRH e portanto de FSH, LH e da própria testosterona, até que os níveis baixam suficientemente para desencadear outro pulso de GnRH (SAM e FROHMAN, 2008; FERASYI *et al.*, 2016).



(Fonte: MOREIRA, 2015)

Figura 06: Esquema ilustrativo do mecanismo de feedback da síntese das gonadotrofinas.

Os esteróides gonadais modulam a sensibilidade da hipófise ao GnRH e regula a expressão de genes responsáveis pela síntese de gonadotrofinas. Os genes regulados são os das subunidades β do FSH e LH (FSH β e LH β), ambos têm sua expressão inibida por níveis esteroidais elevados tanto no macho quanto na fêmea (THACKRAY *et al.*, 2010; STAMATIADES e KAISER, 2018).

Além disso, a testosterona sofre ação da enzima aromatase a nível cerebral, que é uma enzima do citocromo p-450, cuja função é converter testosterona em estradiol, sendo encontrada nos testículos, fígado e cérebro. O estradiol formado a partir da testosterona exerce um efeito inibitório na secreção de GnRH e das gonadotrofinas. Portanto, atividade excessiva da aromatase pode tornar a espermatogênese deficiente (SCHLEGEL, 2012; HUANG, 2022).

Uma forma de regulação dos hormônios hipofisários, especificamente do FSH, menos direta é a exercida pela inibina B, produzida mediante estímulo do FSH nas células de Sertoli, localizadas nos testículos, e quando atinge concentrações altas exerce uma retroalimentação negativa direcionada ao FSH, inibindo sua secreção na adeno-hipófise (ANDERSON e SHARPE, 2000). Enquanto a inibina reduz a transcrição do gene FSH β , a ativina ativa a sua transcrição. A ativina é uma glicoproteína produzida também pelas células de Sertoli nos testículos (BLOISE *et al.*, 2019).

O controle da liberação hormonal por *feedback* positivo é menos usual, mas ocorre em fêmeas. Secretado após ação do GnRH, o LH estimula a liberação do estradiol pelo folículo ovariano, de forma paradoxal, nessa situação o estradiol não inibe o GnRH e sim estimula sua secreção, criando um ciclo de liberação de LH até que suas concentrações sejam altas o suficiente para induzir a ovulação (KAUFFMAN, 2022).

Outro modulador importante da liberação da síntese das gonadotrofinas é o estresse, em ambos os sexos, níveis elevados de cortisol regulam de forma negativa o eixo hipotalâmico-

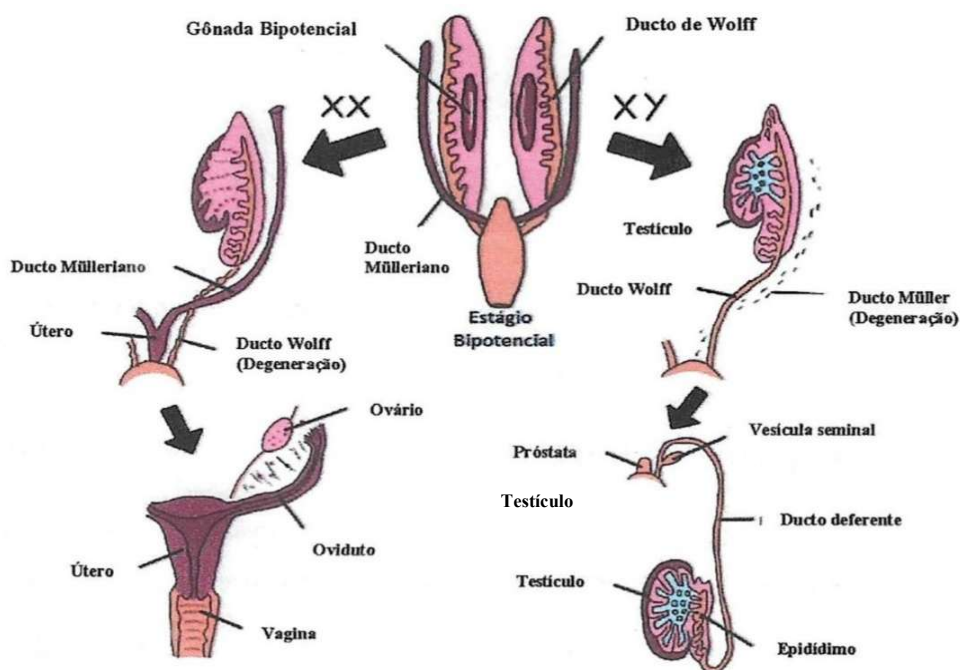
hipofisário-gonadal. Gatilhos que levam estresse ao animal disputam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o hipotálamo produz CRH, este estimula a hipófise a liberar ACTH, o qual age diretamente no córtex das adrenais induzindo a produção dos corticoesteróides. O CRH também estimula a produção de pró-opiomelanocortina (POMC) pela hipófise anterior, produzindo peptídeos opióides que agem de forma inibitória sobre o eixo hipófise-testicular (KNOL, 1991; OYOLA e HANDA, 2017).

Ação hormonal na determinação do sexo

A determinação do sexo nos mamíferos é um processo coordenado que inicia na fecundação, quando a constituição genética do embrião é estabelecida. Essa determinação genética depende da combinação dos cromossomos sexuais: indivíduos com dois cromossomos X (XX) serão geneticamente femininos, enquanto aqueles que possuem um cromossomo X e um Y (XY) serão geneticamente masculinos (BASHAMBOO e MCELREAVEY, 2016).

O fator determinante para a diferenciação (Fig. 07) inicial do sexo masculino é o gene SRY (*Sex-determining Region Y*), localizado no braço curto do cromossomo Y. A expressão do SRY desencadeia uma cascata de eventos moleculares que direciona a crista gonadal inicialmente indiferenciada para a formação de testículos. Entre os principais genes ativados está o SOX9, um fator de transcrição essencial para o desenvolvimento das células de Sertoli e, consequentemente, para a arquitetura testicular (GONEN *et al.*, 2018).

Em contrapartida, na ausência do gene SRY, como ocorre nos indivíduos XX, a crista gonadal evolui espontaneamente para ovários, seguindo vias de expressão de genes como WNT4 e FOXL2, que suprimem a formação testicular e promovem a diferenciação ovariana (XIE *et al.*, 2022).



(Fonte: FLAVIO, 2016)

Figura 07: Ilustração esquemática dos diferentes estágios de diferenciação dos dutos sexuais em mamíferos XX e XY, partindo de um estágio embrionário bipotencial das gônadas.

Após a diferenciação das gônadas, os hormônios secretados pelas estruturas gonadais fetais passam a ter papel central na definição do sexo fenotípico. Nos embriões masculinos, as células de Leydig dos testículos fetais produzem testosterona, que atua promovendo a manutenção e o desenvolvimento dos ductos de Wolff. Estes ductos originam estruturas internas masculinas, como o epidídimo, ducto deferente e vesículas seminais (JIANG e JORGENSEN, 2024). Além disso, os processos hormonais no final da gestação são modulados pela atividade endócrina fetal, sendo a regulação hormonal fundamental para o correto metabolismo e desenvolvimento (FOWDEN e FORHEAD, 2022).

Paralelamente, as células de Sertoli secretam o hormônio antimülleriano (AMH), também conhecido como fator inibidor mülleriano, que induz a regressão dos ductos de Müller, estruturas que, se mantidas, dariam origem ao sistema reprodutor feminino (ROELFSEMA *et al.*, 2016).

A formação dos genitais externos masculinos requer uma etapa adicional: a conversão da testosterona em di-hidrotestosterona (DHT) por meio da ação da enzima 5 α -redutase. A DHT é fundamental para a masculinização dos genitais externos, promovendo a formação do pênis, escroto e próstata (LUNDGAARD e JØRGENSEN, 2022). A presença ou ausência de resposta hormonal também pode ser modulada por fatores metabólicos individuais, como já observado em estudos de variações nas respostas endócrinas. Em contraste, na ausência de níveis adequados de testosterona ou DHT, como ocorre nos embriões femininos, há o desenvolvimento espontâneo de estruturas femininas externas, como clitóris, pequenos e grandes lábios e a parte inferior da vagina (MALIN e STEWART, 2020).

É importante destacar que perturbações no padrão de expressão gênica ou na produção hormonal durante períodos críticos da diferenciação sexual podem levar ao surgimento dos chamados distúrbios do desenvolvimento sexual (DSD). Estes distúrbios envolvem uma incongruência entre o sexo cromossômico, o sexo gonadal e o sexo fenotípico, podendo resultar em variações anatômicas ou funcionais (LUCCIO-CAMELO e PRINS, 2011; ZHAO *et al.*, 2021). Além disso, o estresse crônico e os períodos inadequados de recuperação hormonal podem impactar negativamente o desenvolvimento e as respostas comportamentais, como evidenciado em modelos animais. Dessa forma, a orquestração precisa entre genes reguladores e hormônios sexuais é fundamental para assegurar o desenvolvimento sexual correto nos mamíferos (GORMALLY *et al.*, 2019).

Hormônios envolvidos no sistema reprodutor masculino

O hormônio luteinizante (LH) tem ação fundamental no estímulo da conversão de colesterol em testosterona nas células de Leydig, presentes no interstício dos túbulos seminíferos, ao ligar-se aos receptores destas células. O auxílio das proteínas ligadoras de andrógenos (PLA), sintetizadas pelas células de Sertoli sob estímulo do FSH e da testosterona, proporcionam a liberação da testosterona para a circulação sistêmica através do sangue e da linfa por difusão, além de promover o acúmulo da sua forma transformada, a di-hidrotestosterona, nos túbulos seminíferos e testículos em altas concentrações para que a espermatogênese ocorra normalmente (KLEIN, 2021).

As concentrações plasmáticas de testosterona apresentam correlação positiva com o número das células de Leydig presentes no tecido testicular durante a puberdade. Concomitantemente, as concentrações plasmáticas de testosterona na puberdade, considerando o período de três a quatro meses de idade em machos de caprinos, tem um aumento de cerca de 140% neste período (BECKER-SILVA e MARQUES JR, 2021). Ao decorrer dos anos, as concentrações séricas de testosterona tendem a diminuir com a idade, principalmente após os 6 a 7 anos de idade no caso de bovinos da raça Simental (BAHARUN *et al.*, 2021). Estudos recentes demonstram que os baixos níveis deste hormônio na circulação, no entanto, podem não estar correlacionados com a diminuição da qualidade dos espermatozoides em bovinos (AZIZAH *et al.*, 2023).

A formação da massa muscular, principalmente nas fases de maior desenvolvimento corporal dos mamíferos, é fortemente influenciada pela ação da testosterona, como sugere estudo realizados com camundongos de laboratório submetidos à castração nos primeiros meses de vida e que tiveram uma perda significativa de massa muscular quando comparados com o grupo controle. O mesmo estudo sugere que a testosterona pode ter efeitos sobre o metabolismo geral ou destino dos depósitos de gordura, já que os animais submetidos à castração tiveram significativo aumento da deposição de gordura perirenal (DAVIDYAN *et al.*, 2021).

As células de Sertoli são o único alvo do FSH nos túbulos seminíferos, estimulando a função de suporte e nutrição das células germinativas, e viabilizando as espermatogênese. Foi observado que o FSH causa declínio da expressão da molécula MicroRNA-92a-3p em células de Sertoli em mamíferos púberes, induzindo a diferenciação e a fertilidade de células germinativas (GUPTA *et al.*, 2022).

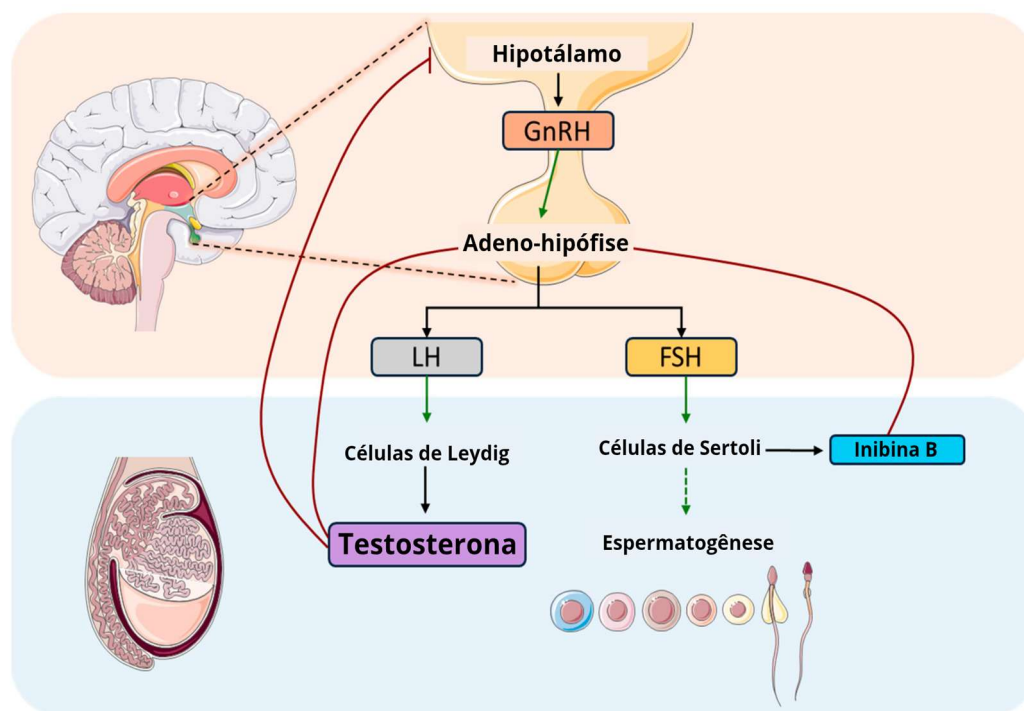
As células de Sertoli, junto ao *rete testis*, também são importantes para a diferenciação sexual nos fetos, produzindo o hormônio anti-mülleriano (AMH) que causa a regressão dos ductos de Müller. Curiosamente, as concentrações séricas de AMH se mantêm elevadas em mamíferos com criptorquidismo abdominal, condição a qual os testículos não realizam a descência para a bolsa escrotal, e podem ser mensuradas para viabilizar o diagnóstico desta condição (KLEIN, 2021; PRAPAIWAN *et al.*, 2023).

Em animais submetidos a castração com vacina anti-GnRH, os efeitos da ausência destas gonadotrofinas são notórios, como a queda na produção da testosterona devido a diminuição do estímulo de LH nas células de Leydig, alterações nos números de espermatogônias, espermátócitos e espermatozoides, degeneração dos túbulos seminíferos, azoospermia e atrofia testicular (DOROTEU *et al.*, 2021; DUAN *et al.*, 2024).

O GnRH é secretado a partir de neurônios do hipotálamo que respondem a partir da ativação de canais de cálcio influenciados pelo mecanismo de feedback gonadal. Os níveis de testosterona e inibina realizam este mecanismo de retroalimentação para regulação da síntese das gonadotrofinas LH e FSH, ao passo que a administração exógena de hormônio inibidor da gonadotrofina (GnIH) diminui a esteroidogênese e prejudica a espermatogênese (CHEN e MOENTER, 2023; DAI *et al.*, 2024).

O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), de origem hipotalâmica, dá suporte a liberação de LH e FSH pelas células gonadotróficas na adeo-hipófise (Fig. 08) MAROTO *et al.*, 2025.

Marcadores de infertilidade são estudados para a identificação de disfunções no número de espermatozoides. Altas concentrações de FSH e baixas concentrações de inibina-B, respectivamente produtos resultantes das células gonadotróficas e dos túbulos seminíferos em estágio avançados da espermatogênese, foram correlacionadas a baixos números de espermatozoides presentes no sêmen de homens adultos (JANKOWSKA *et al.*, 2022; DAI *et al.*, 2024). Em estudos realizados com vacinas recombinantes para receptores de LH e FSH em ratos machos pré-púberes, o funcionamento gonadal também é afetado pela produção de anticorpos para estes hormônios, causando diminuição na produção de testosterona e baixa na densidade espermática no epidídimo (PAN *et al.*, 2024).



(Fonte: MAROTO *et al.*, 2025)

Figura 08: Esquema ilustrativo da liberação de LH e FSH sob suporte do GnRH.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Compreender a endocrinologia da reprodução em machos é fundamental para desvendar os processos que garantem a fertilidade e a continuidade da função reprodutiva nos mamíferos. A interação entre o sistema nervoso central e o eixo hipotálamo-hipofisário, que rege a produção de testosterona e a realização da espermatogênese, revela a complexidade e a precisão da regulação hormonal. Desde o desenvolvimento embrionário, com a definição do sexo, até a vida adulta, hormônios como GnRH, LH e FSH atuam de maneira integrada para manter o equilíbrio reprodutivo. Assim, investir no aprofundamento desse conhecimento é crucial não apenas para diagnosticar e tratar distúrbios reprodutivos, mas também para aprimorar práticas clínicas e criar biotecnologias que favoreçam um controle reprodutivo mais ético e eficiente. Dominar esses fundamentos é, portanto, essencial para promover a saúde reprodutiva, impulsionar a produtividade animal e contribuir para a conservação das espécies.

REFERÊNCIAS

- AMAR, A.P.; WEISS, M.H. Pituitary anatomy and physiology. **Neurosurgery Clinics**, v.14, n.1, p.11-23, 2003.
- ANDERSON, R.A.; SHARPE, R.M. Regulation of inhibin production in the human male and its clinical applications. **International Journal of Andrology**, v.23, n.3, p.136-144, 2000.
- AZIZAH, N.; SUSILOWATI, S.; UTOMO, B.; KUSUMANINGRUM, D.A.; KOSTAMAN, T.; MUTTAQIN, Z.; ARRAZY, A.F. Seminal plasma protein profiles and testosterone levels as biomarker semen quality of candidate Madura bulls. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, v.10, n.3, p.429, 2023.
- BACHELOT, A.; BINART, N. Reproductive role of prolactin. **Reproduction**, v.133, n.2, p.361-369, 2007.
- BAHARUN, A.; SAID, S.; ARIFANTINI, R.I.; KARJA, N.W.K. Correlation between age, testosterone and adiponectin concentrations, and sperm abnormalities in Simmental bulls. **Veterinary world**, v.14, n.8, p.2124, 2021.
- BASHAMBOO, A.; MCELREAVEY, K. Mecanismo de determinação sexual em humanos: Insights a partir de distúrbios do desenvolvimento sexual. **Desenvolvimento sexual: genética, biologia molecular, evolução, endocrinologia, embriologia e patologia da determinação e diferenciação sexual**, v.10, n.5/6, p.313-325, 2016.
- BECKER-SILVA, S.C.; MARQUES JR, A.P. Concentrações Plasmáticas de Testosterona em Caprinos Saanen Machos do Nascimento aos 12 Meses de Idade / Plasma Testosterone Concentrations in Male Saanen Goats from Birth to 12 Months Old. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v.4, n.1, p.42-51, 2021.
- BINDELLINI, D.; MICHELET, R.; AULIN, L.B.S.; MELIN, J.; NEUMANN, U.; BLANKENSTEIN, O.; HUISING, W.; WHITAKER, M.J.; ROSS, R.; KLOFT, C. A quantitative modeling framework to understand the physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and interaction with cortisol replacement therapy. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v.51, n.6, p.809-824, 2024.
- BLOISE, E.; CIARMELA, P.; DELA CRUZ, C.; LUISI, S.; PETRAGLIA, F.; REIS, F.M. Activin A in mammalian physiology. **Physiological reviews**, v.99, n.1, p.739-780, 2019.
- BOUMANSOUR, L.; BENHAFRI, N.; GUILLON, G.; CORBANI, M.; TOUATI, H.; DEKAR-MADOUI, A.; OUALI-HASSENAOUI, S. Vasopressin and oxytocin expression in hypothalamic supraoptic nucleus and plasma electrolytes changes in water-deprived male *Meriones libycus*. **Animal Cells and Systems**, v.25, n.5, p.337-346, 2021.
- CHEN, X.; MOENTER, S.M. Gonadal feedback alters the relationship between action potentials and hormone release in gonadotropin-releasing hormone neurons in male mice. **Journal of Neuroscience**, v.43, n.40, p.6717-6730, 2023.
- COSTA, A.C.C.; LIMA, E.M.; SANTOS, J.S. Musculação e o uso de esteroides anabolizantes. **Research, Society and Development**, v.10, n.13, 2021. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i13.21462>.
- Recebido: abr./2025.
Publicado: dez./2025.

CONSTANZO, L.S. **Fisiologia**. 6. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

DAI, T.; YANG, L.; WEI, S.; CHU, Y.; DAN, X. The effect of gonadotropin-inhibitory hormone on steroidogenesis and spermatogenesis by acting through the hypothalamic–pituitary–testis axis in mice. **Endocrine**, v.84, n.2, p.745-756, 2024.

DANIEL, P.M.; PRICHARD, M.M.L. Studies of the Hypothalamus and the Pituitary Gland. **Acta Endocrinologica**, v.80, n.4, p.1-5, 1975.

DAVIDYAN, A.; PATHAK, S.; BAAR, K.; BODINE, S.C. Maintenance of muscle mass in adult male mice is independent of testosterone. **PloS One**, v.16, n.3, p.1-16, 2021.

DOROTEU, E.M.; VIANA, J.H.M.; JUNIOR, J.A.F.; MACEDO, J.T.A.; OLIVEIRA, R.A.; PEDROSO, P.M. O. Effect of a single or two doses of an anti-GnRH vaccine on testicle morpho-functional characteristics in Nelore bulls. **Tropical Animal Health and Production**, v.53, n.1, p.1-8, 2021.

DOS SANTOS, L.F., HABUS, S., RUBEL, R.; SOCCOL, C.R. Cordyceps spp. and its Participation in Animal Reproductive System. **UNICIÊNCIAS**, v.18, n.2, p.111-114, 2014.

DUAN, Y.; TANG, X.; LIU S.; CUI, W.; LI, M.; TANG, S.; YAO, W.; LI, W.; WENG, J.; ZHAN, J.; WEI, Z. Structure-guided design and evaluation of CRM197-scaffolded vaccine targeting GnRH for animal immunocastration. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v.108, n.1, p.1-14, 2024.

DUKES, H.H.; SWENSEN, M.J. **Fisiologia dos animais domésticos**. 13. ed., Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2017.

FELDT-RASMUSSEN, U.; EFFRAIMIDIS, G.; KLOSE, M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.525, n.2, p.1-10, 2021.

FERASYI, T.R.; BARRETT, 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.

FLAVIO, J.W. **Diferenciação sexual das gônadas em mamíferos**, 2016. Disponível em: https://pt.m.wikipedia.org/wiki/Ficheiro%3ADiferencia%C3%A7%C3%A3o_Sexual_das_Gonadas_em_Mam%C3%ADferos.png. Acesso em: 27 abr. 2025.

FOWDEN, A.L.; FORHEAD, A.J. Regulação endócrina do metabolismo fetal em direção ao termo. **Endocrinologia de Animais Domésticos**, v.78, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2021.106657>.

GONEN, N.; FOSTER, J.W.; McLAUGHLIN, H.M.; SARSOUM, K.A.; WILLIAMS, S.R.; WILSON, J.D. Reversão sexual após deleção de um único intensificador distal de Sox9. **Science**, v.360, n.6396, p.1469–1473, 2018.

GONZÁLEZ, F.H.D. **Introdução à endocrinologia reprodutiva veterinária**. 1. ed., Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2002.

GORMALLY, B.M.G.; ESTRADA, A.; HOFMEYER, H.A.; ROMERO, L.M. Períodos de recuperação durante estresse repetido impactam a corticosterona e as respostas comportamentais de forma diferente em pardais domésticos. **Hormones and Behavior**, v.112, p.81–88, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.04.009>.

GUPTA, A.; VATS, A.; GHOSAL, A.; MANDAL, K.; BHATTACHARYA, I.; SARKAR, R.; PAL, R.; DAS, S.; MAJUMDAR, S. Follicle-stimulating hormone-mediated decline in miR-92a-3p expression in pubertal mice Sertoli cells is crucial for germ cell differentiation and fertility. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v.79, n.3, p.136, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04174-9>.

HAFEZ, B.; HAFEZ, E.S.E. **Reprodução Animal**. 7. ed., São Paulo: Manole Ltda, 2004.

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

HORST, R.L.; GOFF, J.P.; REINHARDT, T.A. Adapting to the transition between gestation and lactation: differences between rat, human and dairy cow. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v.10, n.2, p.141-156, 2005.

HUANG, W.J. The Roles of Aromatase Inhibitors in Treating Hypogonadism and Male Infertility. **Urological Science**, v.33, n.3, p.114-118, 2022.

JANKOWSKA, K.; SUSZCZEWICZ, N.; RABIJEWSKI, M.; DUDEK, P.; ZGLICZYNSKI, W.; MAKSYM, R.B. Inhibin-b and FSH are good indicators of spermatogenesis but not the best indicators of fertility. **Life**, v.12, n.4, p.511-522, 2022.

JIANG, K.; JORGENSEN, J. Células de Leydig fetais: o que sabemos e o que não sabemos. **Reprodução e desenvolvimento molecular**, v.91, n.3, p.23739-23754, 2024.

KAUFFMAN, A.S. Neuroendocrine mechanisms underlying estrogen positive feedback and the LH surge. **Frontiers in Neuroscience**, v.16, 2022. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.953252>.

KLEIN, B.G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 6. ed., Rio de Janeiro: Editora Elsevier Guanabara Koogan, 2021.

KNOL, B.W. Stress and the endocrine hypothalamus-pituitary-testis system: A review. **Veterinary Quarterly**, v.13, n.2, p.104–114, 1991.

KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido**. 6. ed., Porto Alegre: Artmed, 2016.

LAKANWAL, D.Q.S. Anatomy and physiology of pituitary gland. **IJO - International Journal of Health Sciences and Nursing**, v.6, n.1, p.46-56, 2023.

LAMM, S.; CHIDAKEL, A.; BANSAL, R. Obesity and Hypogonadism. **Urologic Clinics**, v.43, n.2, p.239–245, 2016.

LO, E.M.; RODRIGUEZ, K.M.; PASTUSZAK, A.W.; KHERA, M. Alternatives to testosterone therapy: A Review. **Sexual Medicine Reviews**, v.6, n.1, p.106-113, 2018.

Recebido: abr./2025.

Publicado: dez./2025.

LUCCIO-CAMELO, D.C.; PRINS, G.S. Disruption of androgen receptor signaling in males by environmental chemicals. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.127, n.1/2, p.74–82, 2011.

LUNDGAARD, R.M.; JØRGENSEN, A. Deciphering sex-specific differentiation of human fetal gonads: Insight from experimental models. **Frontiers in cell and developmental biology**, v.10, p.902082, 2022. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.902082>.

MALIN, S.K.; STEWART, N.R. Metformin may contribute to inter-individual variability for glycemic responses to exercise. **Frontiers in Endocrinology**, v.11, n.519, 2020. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00519>.

MAROTO, M.; TORVISCO, S.N.; GARCÍA-MERINO, C.; FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, R.; PERICUESTA, E. Mechanisms of Hormonal, Genetic, and Temperature Regulation of Germ Cell Proliferation, Differentiation, and Death During Spermatogenesis. **Biomolecules**, v.15, n.4, p.500-534, 2025.

MARTINS, S.L.R.; DE OLIVEIRA, R.B.; BALLEJO, G. Rat duodenum nitrenergic-induced relaxations are cGMP-independent and apamin-sensitive. **European Journal of Pharmacology**, v.284, n.3, p.265-270, 1995.

MCHENRY, J.; CARRIER, N.; HULL, E.; KABBAJ, M. Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v.35, n.1, p.42–57, 2014.

MEHLMANN, L.M.; MIKOSHIBA, K.; KLINE, D. Redistribution and increase in cortical inositol 1,4,5-trisphosphate receptors after meiotic maturation of the mouse oocyte. **Developmental Biology**, v.180, n.2, p.489-498, 1996.

MOAWAD, M.A.; ABOSHADY, H.M.; ABD-ALLA M.S.; GHANEM, N.; ABDEL-MONEIM, A.Y.; NISHIBORI, M.; YONEZAWA, T.; MANNEN, H.; AGAMY, R. Genetic polymorphisms of the Growth Hormone (GH) gene in Damascus and Black Bengal male goats. **Tropical Animal Health and Production**, v.57, n.1, p.18, 2025. <https://doi.org/10.1007/s11250-024-04253-y>.

MOREIRA, C. Regulação Sistemas Reprodutores. **Revista Ciência Elementar**, v.3, n.3, 2015. <http://doi.org/10.24927/rce2015.167>.

MURRAY, J.A.; SHIBATA, E.F.; BURESH, T.L.; PICKEN, H.; O'MEARA, B.W.; CONKLIN, J.L. Nitric oxide modulates a calcium-activated potassium current in muscle cells from opossum esophagus. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v.269, n.4, p.G606-G612, 1995.

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Lehninger princípios de bioquímica**. 6. ed., São Paulo: Sarvier, p.929- 975, 2014.

NETO, A.P.D.L.F.; DE LA BARRERA, C.L.; DE CASTRO, G.A.; LAMELLA, G.M.L.; GAMA, H.C.; DRAGONE, L.G.; MARTINIANO, R.K.G.; XISTO, R.A.N.; DE OLIVEIRA, R. Perspectivas emergentes sobre o papel dos hormônios cardíacos na doença cardiovascular. **Epitaya E-books**, v.1, n.78, p.699-722, 2024.

NORMAN, A.W; LITWACK, G. **Hormones**. 2. ed., San Diego: Academic Press, p.49-85, 1997.

OBERLENDER, G.; MURGAS, L.D.S.; DE LIMA, D.; GAGGINI, T.S.; ZANGERONIMO, M.G.; ALVARENGA, A.L.N.; SILVA, D.M. Alterações endócrinas em reprodutores suínos de alto desempenho. **Ciência Animal Brasileira/Brazilian Animal Science**, v.11, n.1, p.245-250, 2010.

OOI, G.T.; TAWADROS, N.; ESCALONA, R.M. Pituitary cell lines and their endocrine applications. **Molecular and cellular endocrinology**, v.228, n.1-2, p.1-21, 2004.

OYOLA, M.G.; HANDA R.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsibility. **The International Journal on the Biology of Stress**, v.20, n.5, p.476-494, 2017.

PALOMERA, C.L.; CRUZ, U.M.; DÁVILA, F.S.; TORRES, J.A.P.; ROBERTOS, N.F.O. Características seminales y niveles de testosterona en carneros Pelibuey tratados con oxitocina exógena. **Archivos de zootecnia**, v.70, n.271, p.311-317, 2021.

PAN, F.; FU, W.; ZHANG, B.; HAN, M.; XIE, H.; YI, Q.; QIAN, W.; CUI, J.; CAO, M.; LI, Y.; JIA, Y.; FANG, G.; LING, Y.; LI, Y.; LIU, Y. Effects of Vaccination against Recombinant FSH or LH Receptor Subunits on Gonadal Development and Functioning Male Rats. **Veterinary Sciences**, v.11, n.4, p.176-189, 2024.

PRAPAIWAN, N.; THANAWONGNUWECH, R.; SRISUWATANASASAGUL, S.; MENEE-IN S. Anti-Müllerian hormone levels in serum and testes of male dogs: relations with neuter status and bilateral abdominal cryptorchidism. **Theriogenology**, v.208, p.171-177, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.06.015>.

RABASSA, V.R.; FEIJÓ, J.O.; PERAZZOLI, D.; PEREIRA, C.M.; SCHILD, A.L.P.; JÚNIOR, L.; CORCINI, C.D.; SCHMITT, E.; SCHNEIDER, A.; PINO, F.A.B.D.; BIANCHI, I.; CORRÊA, M.N. Effect of porcine somatotropin on metabolism, testicular size and sperm characteristics in young boars. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.70, n.1, p.73-81, 2018.

RITTER, S.L.; HALL, R.A. Fine-tuning of GPCR activity by receptor-interacting proteins. **Nature reviews Molecular cell biology**, v.10, n.12, p.819-830, 2009.

RODRIGUES, S.S.; FONSECA, C.C.; DAS NEVES, M.T.D. Células endócrinas do sistema gastroenteropancreático: Conceitos, distribuição, secreções, ação e controle. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v.8, n.2, p.171-180, 2005.

ROELFSEMA, F.; AOUN, P.; VELDHUIS, J.D. Pulsatile cortisol feedback on ACTH secretion is mediated by the glucocorticoid receptor and modulated by gender. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v.101, n.11, p.4094-4102, 2016.

SABER, C.B.; LOWELL B.B. The hypothalamus. **Current Biology**, v.24, n.23, p.1111-1116, 2014.

SAM, S.; FROHMAN, L.A. Normal Physiology of Hypothalamic Pituitary Regulation. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v.37, n.1, p.1-22, 2008.

Recebido: abr./2025.

Publicado: dez./2025.

SANDERS, K.M. Postjunctional electrical mechanisms of enteric neurotransmission. **Gut**, v.47, n.4, p.23-25, 2000.

SCHLEGEL, P.N. Aromatase inhibitor for male infertility. **Fertility and Sterility**, v.98, n.6, p.1359-1362, 2012.

SILVA, A.E.D; SERAKIDES, R; CASSALI, G.D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v.34, n.2, p.625-633, 2004.

STAMATIADIS, G.A.; KAISER, U.B. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.463, p.131-141, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.10.015>.

THACKRAY, V.G.; MELLON P.L.; COSS, D. Hormones in synergy: Regulation of the pituitary gonadotropin genes. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.314, n.2, p.192-2003, 2010.

UNIFAL. **Histologia interativa**, 2025. Disponível em: [https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/glandulas-endocrinas2/#:~:text=O%20sistema%20nervoso%20aut%C3%B4nomo%20\(SNA,uma%20resposta%20r%C3%A1pida%20e%20localizada](https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/glandulas-endocrinas2/#:~:text=O%20sistema%20nervoso%20aut%C3%B4nomo%20(SNA,uma%20resposta%20r%C3%A1pida%20e%20localizada). Acesso em: 20 ago. 2025.

VANNESTE, G.; DHAESE, I.; SIPS, P.; BUYS, E.; BROUCKAERT, P.; LEFEBVRE, R.A. Gastric motility in soluble guanylate cyclase $\alpha 1$ knock-out mice. **The Journal of physiology**, v.584, n.3, p.907-920, 2007.

XIE, Y.; ZHANG, C.; CHEN, J.; HU, X. Desenvolvimento gonadal precoce e determinação sexual em mamíferos. **International Journal of Molecular Sciences**, v.23, n.14, p.7500, 2022.

ZHAO, L.; SUN, C.; LIU, X.; ZHANG, Y.; WANG, L.; LIU, Q. Disruption of androgen receptor signaling and its clinical implications in male reproductive disorders. **Frontiers in Endocrinology**, v.12, n.1, p.642423-642436, 2021.