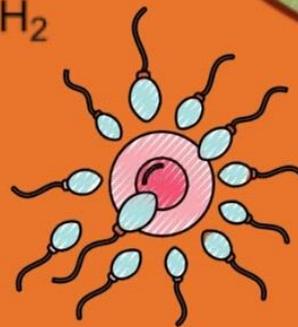
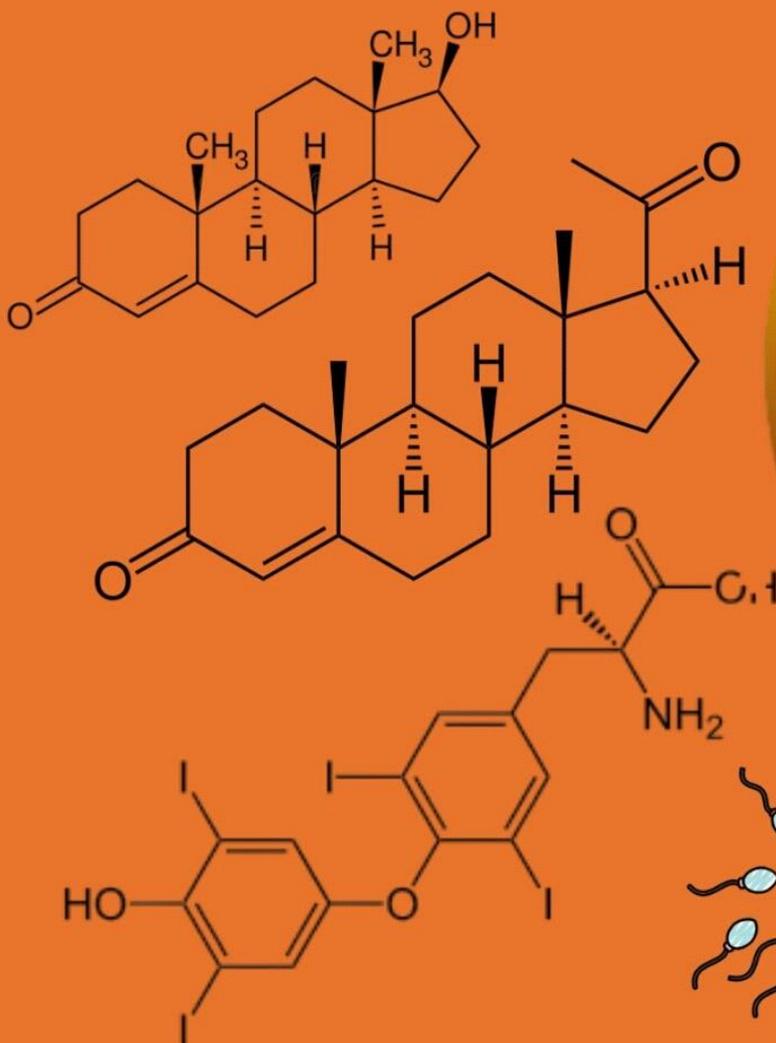




Emanuel Isaque Cordeiro da Silva



Hormônios na Reprodução Animal



Departamento de
Reprodução Animal

3

HORMÔNIOS E SISTEMA ENDÓCRINO NA REPRODUÇÃO ANIMAL

Emanuel Isaque Cordeiro da Silva

*Instituto Agronômico de Pernambuco
Departamento de Zootecnia – UFRPE
Embrapa Semiárido*

• OBJETIVO

As glândulas secretoras do corpo são estudadas pelo ramo da endocrinologia. O estudante de Veterinária e/ou Zootecnia que se preze, deverá entender os processos fisiológicos que interagem entre si para a estimulação das glândulas para a secreção de vários hormônios.

Os hormônios, dentro do animal, possuem inúmeras funções; sejam exercendo o papel sobre a nutrição, sobre a produção de leite e sobre a reprodução, os hormônios desempenham um primordial papel quanto ao funcionamento do animal.

Nesse capítulo, o estudante identificará os hormônios relevantes para o controle reprodutivo, suas características e o uso clínico dos mesmos.

• INTRODUÇÃO

A endocrinologia é a ciência que se encarrega do estudo do sistema endócrino: um sistema de comunicação entre as células de um organismo; esse trabalho de comunicação é compartilhado com o sistema nervoso já que ambos sistemas possuem características distintas que lhes permite complementar-se para alcançar uma adequada coordenação das funções. Em algumas ocasiões o sistema nervoso e o sistema endócrino interagem diretamente na transmissão de uma mensagem, pelo qual se conhece como sistema neuroendócrino.

• OS HORMÔNIOS

A endocrinologia é a ciência que se encarrega do estudo dos hormônios e seus efeitos. De maneira tradicional os hormônios são considerados como “substâncias secretadas em direção a circulação pelas glândulas especializadas, e que exercem uma função sobre um órgão branco”. Essa definição, no entanto, é limitada e imprecisa. É necessário ser mais pontual, já que os hormônios não são produzidos em qualquer célula da glândula, senão nas células específicas. Por exemplo, o hormônio luteinizante (LH) é produzido pelos gonadotrofos da adenohipófise e não por qualquer outro tipo de célula hipofisária. Da mesma maneira, falar de um “órgão branco” não é exato, já que os hormônios atuam somente nas células que tenham receptores específicos para esse hormônio, e não outras células do mesmo órgão; logo, falar de uma “célula branca” é mais apropriado que falar de um “órgão branco”. As células brancas do LH no testículo são as células de Leydig e

as células brancas do hormônio folículo estimulante (FSH) no mesmo órgão são as células de Sertoli.

Mediante o supracitado, uma definição mais apropriada de hormônio é a seguinte: “Os hormônios são reguladores biológicos, produzidos e secretados em quantidades pequenas pelas células vivas, que depois de viajar pelo meio extracelular atuam sobre as células brancas, onde exercem uma ação específica”.

É importante levar em conta que os hormônios somente regulam (estimulam ou inibem) funções que já existem na célula branca. Ademais, os hormônios são extraordinariamente potentes, pelo qual se requerem quantidades muito pequenas para induzir uma resposta na célula. As concentrações circulantes da maioria dos hormônios estão na ordem de nanogramas (10^{-9} g) ou pictogramas (10^{-12} g) por mililitro.

Etimologicamente o termo “endócrino” significa “secretar em direção adentro”, já que os hormônios são secretados em direção ao interior do organismo (o sangue ou o espaço intracelular), em diferença das secreções exócrinas (em direção ao exterior), que são secretadas em direção a luz de um órgão, como o intestino no caso das enzimas pancreáticas.

Algumas substâncias, sem deixar de ser hormônios, recebem uma classificação adicional em relação ao seu local de ação, ao tipo de células que lhes produzem, ou a alguma outra característica. Agora, serão descritas algumas dessas características (figura 1).

Parahormônio ou hormônio local

A maioria dos hormônios são transportados pela circulação desde seu local de secreção até a célula branca. No entanto, alguns hormônios exercem seu efeito em células adjacentes aquelas que foram produzidos, ao qual não é necessário seu transporte através da circulação geral. Esse tipo de substâncias são chamadas de parahormônios ou hormônios locais, e sua liberação é denominada como secreção parácrina. Um exemplo é a prostaglandina F2 alfa ($PGF_{2\alpha}$), que é produzida no epitélio uterino (endométrio) e provoca as contrações nas células musculares do mesmo órgão (miométrio). Deve-se tomar em conta que a mesma substância poderia se comportar em outros casos como um hormônio clássico, atuando em um órgão distinto ao local de sua produção; é o caso da mesma $PGF_{2\alpha}$ de origem endometrial quando atua sobre as células do corpo lúteo do ovário, provocando sua regressão. A classificação de uma substância como hormônio ou parahormônio não depende de sua estrutura química, senão da relação espacial existente entre a célula que o produz e a célula branca.

Neurohormônio

A maioria dos hormônios são produzidos pelas células de origem epitelial, porém, muitos deles são produtos pelos neurônios, logo denominados como neurohormônios. Todos os neurônios segregam alguma substância, porém tratam-se dos neurohormônios quando o neurônio que os produz despeja-os diretamente em direção a circulação geral, através da qual chegam aos órgãos para exercer seu efeito, sejam na indução, inibição ou estimulação do mesmo.

Esse processo é diferente dos neurotransmissores, os quais também são secretados por um neurônio, mas exercem seu efeito em uma célula adjacente com o qual o neurônio estabelece uma sinapse (neuroma com neurônio, neurônio com célula muscular, neurônio com célula glandular). A classificação de uma substância como hormônio ou como neurohormônio não depende de sua estrutura química, senão do tipo de célula que o produz. Uma mesma substância é um hormônio quando ele é produzido por uma célula epitelial e um neurohormônio se é produzido por um neurônio. A ocitocina, por exemplo, é secretada na neurohipófise por neurônios hipotalâmicos, nesse caso se trata de um neurohormônio, mas também é secretada por células do corpo lúteo dos ruminantes, e se trata nesse caso, de um hormônio. A distinção entre um neurohormônio e um hormônio é um neurotransmissor, da mesma forma, não depende de sua estrutura química, e sim do local onde é secretado. Por exemplo, a dopamina atua como neurotransmissor quando se libera em sinapse da substância negra do mesencéfalo e atua como neurohormônio quando é liberada por neurônios hipotalâmicos em direção a circulação do eixo hipotálamo-hipofisário.

Pré-hormônio

Em alguns casos, os hormônios são secretados em forma inativa (pré-hormônio), que requer uma transformação posterior para converter-se na forma ativa de hormônio. O angiotensinógeno circulante somente cobrará atividade biológica ao se transformar em angiotensina por ação da enzima renina. Algumas substâncias podem atuar como hormônios em alguns casos e como pré-hormônios em outros. A testosterona, por exemplo, atua como hormônio nas células musculares, aos quais possui um efeito anabólico direto. O certo é que para a testosterona induzir a masculinização dos órgãos genitais externos em um efeito macho é necessário que seja transformada previamente em 5α -di-hidrotestosterona pela enzima 5α -redutase presente nas células de tecido branco, por onde, nesse caso a testosterona é um pré-hormônio de di-hidrotestosterona.

Feromônio

Os hormônios são mensagens químicas que comunicam a células distintas dentro do mesmo organismo, embora existam casos aos que requerem uma comunicação química entre organismos diferentes, em geral da mesma espécie. As substâncias empregadas para esse fim denominam-se feromônios. Essas substâncias devem possuir a capacidade de dispersão sobre o ambiente, pelo que nos organismos terrestres geralmente trata-se de substâncias voláteis, enquanto que os feromônios de organismos aquáticos geralmente são substâncias hidrossolúveis. Embora muitos feromônios possuam uma função sexual ou reprodutiva como é o caso de muitas espécies como a canina em que a fêmea em cio dispersa grandes quantidades de feromônios que são captados de longe pelos machos, todavia esse não é sempre o caso, e eles podem ser utilizados para outros tipos de comunicação, como é o caso dos feromônios utilizados pelas formigas para sinalização da rota em direção a fonte de alimentação. E como as abelhas no sentido de orientação da fonte de pólen até a colmeia. Muitos desses feromônios podem ser artificializados, isto é, elaborados pelo homem em laboratório para o estudo ou manipulação de algum animal.

• O SISTEMA ENDÓCRINO COMO UM SISTEMA DE COMUNICAÇÃO

O sistema endócrino é um sistema de comunicação que tem como objetivo coordenar as funções das células de diferentes órgãos para manutenção da homeostase do organismo e promover seu desenvolvimento, crescimento e reprodução. Também ajuda os organismos a adaptarem-se às mudanças de ambiente e ao habitat. O sistema endócrino representa um sistema de comunicação do tipo sem fio, diferentemente do sistema nervoso que é um sistema de comunicação com fio.

Em todo o sistema de comunicação existe uma série de elementos que são necessários para a realização da comunicação de forma efetiva. Esses elementos incluem o emissor, a mensagem, o sinal, o meio de transporte do sinal, o receptor, o efetor, a resposta e o feedback ou retroalimentação (figura 1). Todos os elementos são igualmente importantes e uma deficiência em qualquer deles pode interromper ou alterar a comunicação.

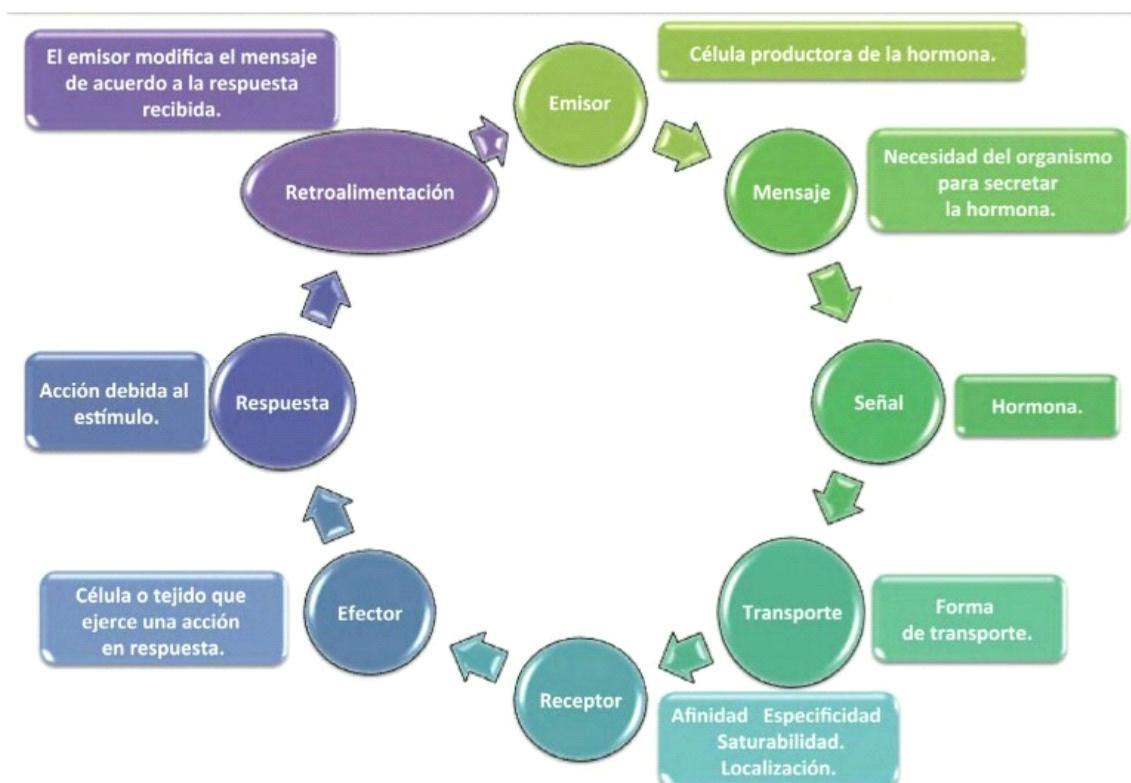


Figura 1: componentes do sistema endócrino de comunicação. **Fonte:** ZARCO, 2018.

Emissor ou transmissor

É o elemento responsável pela transmissão de uma mensagem; poderíamos compará-lo com a redação de notícias de um canal de televisão. Antes de decidir quais serão as notícias que serão transmitidas esse dia, em que ordem se apresentarão e que ênfase lhes darão, as pessoas da redação analisa todas as informações disponíveis: provenientes de seus repórteres, de agências de notícias internacionais, publicada em jornais do dia, a existente na internet ou disponíveis através de redes sociais; isso significa que as mensagens transmitidas pelo emissor não são aleatórias, e sim respondem a uma análise responsável das necessidades de informação.

No sistema endócrino o emissor é a célula que produz e secreta um hormônio. Como todo emissor responsável, a mesma célula analisa toda a informação relevante disponível, tal como a concentração de diversos metabólitos no sangue, a concentração de outros hormônios, e as mensagens que recebem por via nervosa, antes de decidir se secretará seu hormônio, em que quantidade o fará e com que frequência. Por essa razão, ao estudar o sistema endócrino não somente devemos conhecer a célula transmissora, e sim qual é a informação que a célula pode receber, e como a analisa e a prioriza para construir sua mensagem.

Mensagem

É a informação transmitida pelo emissor. No caso de um sistema de notícias televisivas a mensagem é a notícia, por exemplo “Vaca dá a luz trigêmeos, um caso raro no Brasil”. No sistema endócrino a mensagem que se transmite é uma instrução para que em outra célula se realize determinadas ações. Por exemplo, os neurônios produtores de GnRH no hipotálamo de uma coelha, ao analisar as concentrações de estradiol circulantes e a informação nervosa procedente de neurônios sensoriais nos órgãos genitais da fêmea, podem “saber” que nos ovários existem folículos lisos para ovularem e que a coelha está copulando, pelo qual decidem transmitir a mensagem “Solicita-se os gonadotrofos da adenohipófise a liberação de LH em quantidade suficiente para provocar a ovulação”.

Sinal

É a forma a qual se codifica a mensagem para permitir sua difusão. No caso de um jornal, a mensagem (por exemplo a notícia da vaca que deu a luz trigêmeos) se codifica em forma de ondas de rádio de uma determinada frequência, amplitude e intensidade; no caso do sistema endócrino a mensagem (a necessidade de realizar uma função celular) é codificada em forma de hormônio secretado em determinada quantidade, frequência e amplitude. Para o exemplo descrito supra, a mensagem se codifica na forma de uma grande elevação nas concentrações de GnRH no sangue do sistema porta hipotálamo-hipofisário.

É necessário tomar em conta que o emissor codifica a mensagem de forma tal que quando o receptor decifre o sinal obtenha a informação originalmente contida na mensagem. No entanto, o sinal pode ser interpretado de diferentes formas por receptores distintos, o que pode provocar respostas contrárias às esperadas. A notícia transmitida por um jornal de rádio, por exemplo, poderia estar codificada em forma de ondas de rádio que, casualmente, para o sistema eletrônico de um avião signifiquem “baixe a altitude e acelere”, razão pela qual é proibido utilizar aparelhos eletrônicos durante a decolagem e aterrissagem desses aparelhos.

Do mesmo modo, a mensagem codificada na forma de secreção de estradiol por parte dos ovários pode ser interpretado pelo sistema nervoso de uma ovelha como uma ordem para apresentar conduta de estro, pelas células do folículo ovariano como uma instrução para sofrer mitose e secretar o líquido folicular, pelos gonadotrofos como uma ordem para a secreção de um pico pré-ovulatório de LH, e pelas células do endométrio como uma instrução para sintetizar receptores para a ocitocina. Dessa forma, o mesmo

sinal (secreção de estradiol) pode conter diferentes mensagens para diferentes células do organismo.

Em alguns casos, pode-se apresentar uma resposta patológica devido as diversas formas de interpretação de uma mensagem, por exemplo, a repetição da secreção de adrenalina em um indivíduo estressado pode resultar no desenvolvimento de um problema de hipertensão arterial. Por isso é necessário conhecer a maneira em que cada célula endócrina codifica suas mensagens, assim como a forma em que esses sinais podem ser interpretados em diferentes órgãos e tecidos, em diferentes momentos da vida do animal, em animais com diferentes antecedentes de espécies diferentes.

Meio de transporte do sinal

O sinal tem que viajar ou difundir-se desde o emissor até o receptor, e em seu caminho pode ser modificado de diversas formas. Os sinais de rádio, por exemplo, viajam através da atmosfera e durante esse trajeto podem ser bloqueados por uma barreira física (como ocorre com as ondas de rádio AM em um túnel), ampliadas por uma estação repetidora, alteradas por um campo eletromagnético (uma aspiradora funcionando ao lado da sala de transmissão), entre outros. Da mesma forma, os sinais endócrinos que geralmente viajam no sangue, podem ser modificados ao longo do seu caminho.

A $PGF_2\alpha$ é inativada ao passar pelo pulmão, o angiotensinógeno é ativado pela renina na circulação, e a testosterona pode ser transformada em di-hidrotestosterona nas células da pele e na próstata, ou em estrógenos nos adipócitos e nos neurônios. Por tudo isso, o sinal que finalmente chega ao receptor pode ser diferente do transmitido pelo emissor.

Portanto, ao estudar qualquer sistema hormonal devemos conhecer as possíveis modificações que o hormônio pode sofrer desde o momento em que é secretado até que se uma ao seu receptor na célula branca.

Receptor

É o elemento que recebe o sinal e interpreta a mensagem contida nele. No caso de um jornal de TV, o receptor é o canal correspondente (por exemplo o canal 2) em um aparelho de televisão. É importante ressaltar que um aparelho de TV possui muitos canais distintos, mas somente receberá mensagens se estiver ligado e sintonizado no canal que está transmitindo a mensagem de interesse. Ou seja, o receptor tem que estar ativo.

No caso das mensagens endócrinas os receptores são moléculas específicas nas células brancas. Essas moléculas são proteínas membranares ou citoplasmáticas (segundo o tipo de hormônio), que possui uma alta afinidade por seu hormônio, o que lhes permite registrar a mensagem apenas das baixíssimas concentrações em que os hormônios circulam. Os receptores possuem uma alta especificidade, o que significa que somente se unem a seu próprio hormônio, e não a outras substâncias. Em algumas ocasiões um receptor pode receber diversos hormônios do mesmo tipo; por exemplo o receptor de andrógenos pode unir testosterona, androstenediona, di-hidrotestosterona e diversos andrógenos sintéticos. Apesar disso, cada um desses hormônios pode possuir uma afinidade diferente pelo receptor, pelo qual alguns serão mais potentes que outros para estimulação.

Em geral existe um número limitado de moléculas receptoras em cada célula, logo diz-se que os receptores são “saturáveis”, o qual significa que uma vez que todos sejam ocupados a célula não pode receber mais moléculas desse hormônio. Por essa razão a magnitude da resposta de um determinado hormônio vai aumentando conforme se aumentam suas concentrações, porém ao saturar-se os receptores alcançam um ponto em que a resposta já não aumenta embora sigam incrementando as concentrações hormonais já que os receptores não permanecem livres para unirem-se ao excesso de moléculas do hormônio.

As células, em contrapartida, podem regular tanto o número de receptores presentes como a afinidade destes por seu hormônio; isso significa que a magnitude da resposta antes um determinado sinal endócrino pode ser distinta em diferentes momentos da vida de um animal; depende do estado dos receptores presentes nos tecidos, pelo qual é importante conhecer quais são os fatores que podem aumentar ou reduzir o número de receptores em uma célula, assim como aqueles que podem aumentar ou diminuir a afinidade desses receptores por seus hormônios.

Efetor

É o elemento encarregado de responder a uma mensagem realizando uma ação, e é um elemento diferente do receptor. Vale ressaltar que no caso de uma transmissão de televisão o receptor é o aparelho sintonizado no canal de interesse, porém o efetor é o telespectador que está exposto as notícias. Esse telespectador sofrerá mudanças que podem resultar em uma ação. A mudança pode ser evidente (e auxiliar as vítimas de um desastre), ou simplesmente uma mudança potencial (ao se inteirar de uma notícia não se pode produzir nenhuma mudança aparente até que alguém lhe pergunte: já se interessou?, E nesse caso a resposta será: “sim” em lugar do “não”). Deve-se tomar em conta que o efetor pode estar ausente embora o receptor esteja presente (um televisor ligado em uma sala vazia). O efetor também pode estar inativado (o telespectador encontra-se dormindo); quando assim ocorre não irá produzir uma resposta embora o receptor esteja presente.

No sistema endócrino o efetor é, em geral, um sistema celular encarregado de realizar uma determinada função. Na maioria dos casos trata-se de sistemas enzimáticos cuja função é estimulada pela união do hormônio ao seu receptor. Alguns hormônios, por exemplo, atuam através do sistema AMP cíclico (AMPc) logo, a união do hormônio ao seu receptor resulta na ativação de uma proteína chamada Proteína Gs, que ativa a enzima Adenil-ciclase (ou adenilato ciclase), a qual transforma ATP em AMPc. A presença de AMPc resulta na ativação de uma enzima cinese de proteínas que fosforiza outras enzimas, o que pode ativá-las ou inativá-las; nesses casos, é gerada uma cascata de eventos que resulta em uma mudança na atividade celular; por exemplo, a cadeia de eventos que produz-se em resposta ao AMPc quando a célula de Leydig do testículo é estimulada pela união do LH a seu receptor resulta na produção de testosterona, enquanto que a estimulação de um adipócito provocada pela união da adrenalina a seu receptor, que também atua através do sistema AMPc, resulta em uma série de eventos que provocam, finalmente, a liberação de ácidos graxos livres em direção a circulação.

Nos exemplos supra, o AMPc é considerado um mensageiro intracelular, já que o receptor capta o sinal (hormônio) no exterior da célula, o que resulta na produção de um

novo sinal (mudança nas concentrações de AMPc) no interior da célula. Embora o sistema AMPc seja utilizado por muitos hormônios, não é um sistema universal; existem outros sistemas mensageiros intracelulares que também são utilizados para responder os hormônios que não entram nas células, por exemplo o sistema cálcio-calmodulina, ou os sistemas baseados em receptores com atividade de cineses de tirosina. Nos casos que os hormônios possa atravessar livremente a membrana celular, como acontece com os hormônios esteroides, o hormônio se une a receptores presentes no citoplasma, que depois ingressam ao núcleo celular para intervir na regulação da transcrição do genoma.

De maneira independente ao mecanismo de ação de um determinado hormônio, sua presença finalmente desencadeará mudanças em um ou mais sistemas efetores da célula, o que permitirá que a mesma responda a mensagem que o emissor transmitiu originalmente.

É evidente que para compreender a ação de qualquer hormônio é indispensável conhecer seu mecanismo de ação, o papel dos mensageiros intracelulares e as características dos sistemas efetores. Deve-se conhecer também quais são os fatores que afetam a transdução da mensagem já que uma célula pode regular seus sistemas efetores e dessa forma ter uma resposta maior, menor ou alterada ante a mesma mensagem.

Resposta

Como mencionado supra, qualquer mensagem provoca uma resposta (embora somente seja potencial) sobre o efector que a recebe. No caso do sistema endócrino, as mensagens hormonais viajam constantemente pelo organismo e são captadas por todas as células que possuem receptores ativos para um determinado hormônio. Uma única célula pode ter receptores para diferentes hormônios, pelo qual pode estar recebendo diversas mensagens simultaneamente, e cada uma dessas mensagens pode afetar a resposta de outras mensagens. Por exemplo, a presença de progesterona pode alterar a resposta das células endometriais ao estradiol. Ademais, as células podem estar recebendo ao mesmo tempo uma informação não hormonal, como as concentrações de diversos metabólitos na circulação, ou a recebida pelo sistema nervoso. A célula analisa toda essa informação e com base nela decide se deve responder a mensagem hormonal que está recebendo como deve responder, com que intensidade e durante quanto tempo. A resposta final pode ser uma resposta física imediata (contração, secreção de um hormônio armazenado previamente), uma modificação bioquímica também a curto prazo (síntese de um determinado hormônio ou outra substância), ou o início de uma série de mudanças que levam a uma mudança a longo prazo (divisão celular, diferenciação celular, crescimento, morte celular).

Feedback ou retroalimentação

Quando em um sistema de comunicação se produz uma resposta, em muitos casos essa resposta engloba a geração de informação que vai retornar ao emissor, e que agora constituirá um ou mais dos elementos que o emissor tomará em conta antes de transmitir uma nova mensagem. Assim, se um jornal transmite uma mensagem “menina pobre necessita de doação de roupas”, a resposta de alguns efetores (telespectadores) que virão

a doar roupas será conhecida pelo emissor, que assim saberá que já não será mais necessário voltar a transmitir a mensagem, o que o fará tomar a decisão de transmitir uma mensagem diferente como “menina pobre já não necessita de roupas, porém requer de alimentos para sua família”. Essa modificação da mensagem provocada pela resposta do efetor é conhecida como retroalimentação.

De forma análoga, no sistema endócrino a resposta da célula efetora geralmente é reconhecida pelo emissor, que em consequência modifica sua mensagem. Na maioria dos casos se produz uma retroalimentação negativa, que consiste em que a resposta do efetor provoca uma redução na intensidade da mensagem transmitida pelo emissor. Quando os gonadotrofos de uma vaca secretam hormônio folículo estimulante (FSH), as células da granulosa de seus folículos ovarianos respondem realizando diversas funções, uma das quais é a secreção de inibina. A elevação nas concentrações circulantes de inibina é captada pelos gonadotrofos, que logo sabem que o FSH já transmitiu sua mensagem, pelo que reduzem a secreção deste hormônio. A retroalimentação negativa é muito importante em qualquer sistema endócrino já que permite manter as concentrações hormonais dentro de limites aceitáveis.

A retroalimentação negativa pode ser de onda ultracurta, curta ou longa. A onda ultracurta é quando o hormônio produzido por uma célula pode inibir sua própria secreção. A retroalimentação negativa de onda curta é quando o hormônio produzido por uma célula pode inibir a de um órgão imediatamente superior na hierarquia (por exemplo, quando a progesterona produzida pelo corpo lúteo do ovário inibe a secreção de LH pelos gonadotrofos da hipófise). O feedback negativo de onda longa sucede quando o hormônio produzido por uma célula inibe a uma célula de um órgão que está dois ou mais níveis por cima na escala hierárquica, por exemplo, quando a testosterona produzida pelas células de Leydig do testículo inibe diretamente os neurônios produtores de GnRH, saltando as células produtoras de LH e adenohipófise.

Existe também a retroalimentação positiva, da qual o primeiro hormônio estimula a secreção de um segundo hormônio, o que por sua vez estimula o primeiro, com o que se estabelece um círculo progressivo de estimulação. Um exemplo de retroalimentação positiva é a que se produz pouco antes da ovulação entre o LH hipofisário e o estradiol de origem folicular. Os dois hormônios se estimulam mutuamente até que alcancem níveis elevados de LH que provoca a ovulação. O círculo de feedback positivo termina quando o pico pré-ovulatório de LH mudanças sobre o folículo que incluem a perda da capacidade de produção de estrógenos. Todo o sistema de retroalimentação positiva deve ter um final abrupto sobre o qual se rompe o ciclo de estimulação mútua, já que não mais deverá ser produzida quantidades elevadas dos hormônios, até que todos os recursos do organismo sejam utilizados para esse fim.

• CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA DOS HORMÔNIOS

Do ponto de vista químico e sobre o estudo da Fisiologia da Reprodução Animal, existem quatro grupos principais de hormônios: polipeptídios, esteroides, aminas e prostaglandinas; dentro de cada grupo, por sua vez, existem mais grupos de inúmeros outros hormônios dispostos em subdivisões.

Hormônios polipeptídios

Os polipeptídios são cadeias de aminoácidos. Quando uma dessas cadeias está constituída por poucos aminoácidos é denominada simplesmente de polipeptídios, mas quando uma cadeia de aminoácidos é longa e adquire uma configuração espacial de três dimensões o polipeptídio é denominado proteína (figura 2). Muitos neurohormônios hipotalâmicos são polipeptídios, como o liberador de gonadotropinas (GnRH), constituído por 10 aminoácidos, o hormônio liberador de tirotropina (TRH), formado por 3 aminoácidos, o somatostatina, constituído por 14 aminoácidos, a ocitocina que é formada por 8 aminoácidos etc. O sistema nervoso central e a hipófise produzem peptídeos opioides.

Entre os hormônios polipeptídios que por seu tamanho são considerados proteínas encontramos a prolactina, o hormônio do crescimento, os lactogênios placentários, a relaxina, a insulina e fatores de crescimento parecidos com a insulina (IGFs). Existe outro grupo de hormônios polipeptídios classificados como glicoproteínas. Trata-se de proteínas que possuem carboidratos unidos a alguns de seus aminoácidos.

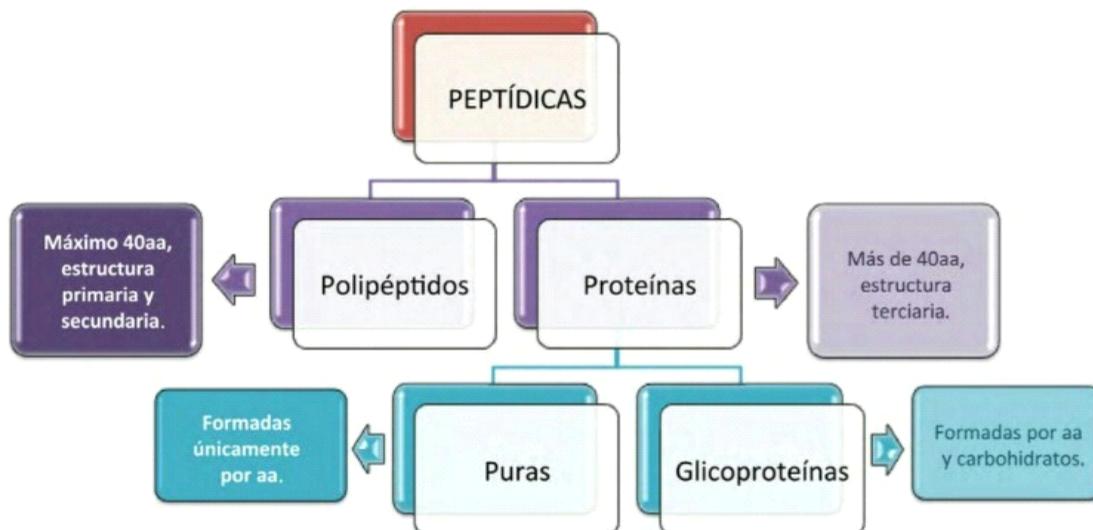


Figura 2: classificação dos hormônios polipeptídios. **Fonte:** ZARCO, 2018.

Há um grupo de hormônios glicoproteicos que constituem uma família de moléculas similares entre si, dentro das quais estão o hormônio luteinizante (LH), o hormônio folículo estimulante (FSH), o hormônio estimulante da tireoide (TSH), a gonadotropina coriônica humana (hCG) e a gonadotropina coriônica equina (eCG); todos estão formados pela subunidade alfa que é idêntica para os hormônios de uma determinada espécie animal, e por uma subunidade beta específica para cada hormônio. As duas subunidades mantêm-se unidas através de ligações dissulfeto. Deve-se mencionar que os carboidratos associados as glicoproteínas podem ser distintos em diferentes idades, épocas do ano ou estados fisiológicos; esse processo é conhecido como microheterogenicidade, e recentemente têm-se dado grande importância a seu estudo, já que é reconhecido fatores tais como a vida média de um hormônio ou sua atividade biológica podem ser modificados de acordo com o tipo de carboidratos presentes na molécula.

Existe outra família de hormônios glicoproteicos, que incluem a inibina A, a B, e a activina A, AB e B. Todos os hormônios polipeptídios possuem algumas características

comuns. Em primeiro lugar, trata-se de moléculas hidrossolúveis que não conseguem atravessar as membranas celulares pelo qual se unem a receptores transmembranais que flutuam sobre a parede externa da membrana da célula branca e requerem de um segundo mensageiro intracelular, como o cálcio ou o AMPc, para levar sua mensagem ao interior da célula.

Os hormônios desse grupo, não podem ser administrados por via dérmica, oral, retal ou intravaginal, já que não podem atravessar a pele ou as mucosas intestinais, retais ou vaginais. Os polipeptídios são digeridos no estômago, o que também impede sua administração oral. Outra característica que deve-se tomar em conta é que as proteínas (embora não os polipeptídios pequenos) podem se desnaturar por fatores como o calor (são termolábeis), a congelação, ou mudanças de pH. A desnaturação consiste em uma mudança na forma natural da proteína, o que leva a perda de sua função. Por essa razão, ao trabalhar com hormônios proteicos devem-se tomar cuidados especiais durante seu manejo para evitar a exposição a fatores desnaturantes.

Hormônios esteroides

São moléculas derivadas do colesterol; a célula esteroidogênica pode sintetizar o colesterol, obtê-lo de reservas intracelulares ou da circulação. Na célula esteroidogênica existem diversas enzimas que atuam sequencialmente sobre a molécula de colesterol, provocando mudanças sucessivas até obter o hormônio final que será secretado, ao qual dependerá das enzimas que estão presentes e ativas na célula.

Existem cinco grupos principais de hormônios esteroides; os progestágenos, os estrógenos, os glicocorticoides e os mineralocorticoides (figura 3).

Os *progestágenos* são hormônios que favorecem o desenvolvimento da gestação; seus efeitos incluem, entre outros, a estimulação da secreção endometrial de substâncias nutritivas para o embrião, a estimulação do desenvolvimento embrionário e placentário, a inibição das contrações uterinas, bem como fazer com que a cérvis fique fechada. O principal hormônio natural desse grupo é a progesterona, mas existem uma grande quantidade de progestágenos sintéticos utilizados na medicina veterinária, tais como o acetato fluorogestona (FGA), o acetato de melengestrol (MGA), o altrenogest e o norgestomet.

Os *estrógenos* são os hormônios femininos responsáveis, entre outras funções, dos sinais do estro ou receptividade sexual nas fêmeas. A maior parte de seus efeitos estão no alcance da fertilização do ovócito. Os estrógenos, além de estimular a conduta sexual feminina, favorecem, entre outras coisas, a abertura da cérvis para permitir a passagem do espermatozoide, e as contrações uterinas para impulsionar o sêmen em direção aos ovidutos. O principal estrógeno natural é o estradiol 17 β , outros membros naturais do grupo são a estrona, a equilina e a equilenina, esses dois últimos presentes exclusivamente em éguas gestantes. Também existem numerosos estrógenos sintéticos, tais como o valerato de estradiol, o benzoato de estradiol e o cipionato de estradiol.

Os *andrógenos* são hormônios masculinos. Possuem uma grande quantidade de efeitos encaminhados a alcançar o êxito reprodutivo do macho, como estimular a conduta sexual, estimular a produção de espermatozoides e estimular as secreções das glândulas sexuais acessórias. O andrógeno principal é a testosterona, outros andrógenos naturais

incluem a androstenediona e a di-hidrotestosterona. Existe também inúmeros andrógenos sintéticos.

Os *glicocorticoides* ou corticosteroides possuem funções principalmente metabólicas e de adaptação ao estresse. O principal corticosteroide na maioria das espécies é o cortisol, enquanto que nos ratos e outros roedores é a corticosterona. Na reprodução, os corticosteroides desempenham um papel relevante, em particular durante o parto e a lactação.

Os *mineralocorticoides*, como a aldosterona, se encarregam da regulação do balanço de líquidos e eletrólitos no organismo.



Figura 3: subgrupos dos hormônios esteroides. Fonte: ZARCO, 2018.

Os hormônios esteroides como grupos são hidrossolúveis, pelo qual podem atravessar livremente as membranas celulares, por essa razão utilizam receptores intracelulares que se encontram no citoplasma da célula branca; também pode-se administrar por via oral, pela pele, e através das mucosas retal ou vaginal. São moléculas termoestáveis e não são digeridas no estômago, embora algumas possam sofrer modificações na pH ácido, alterando sua função.

Aminas

São moléculas derivadas de um aminoácido que se modifica pela ação de enzimas específicas. Existem dois tipos de hormônios aminas: as catecolaminas e as indolaminas

(figura 4). As catecolaminas derivam do aminoácido tirosina, e incluem a dopamina, a adrenalina e a noradrenalina. As indolaminas derivam-se do triptofano, e incluem a serotonina e a melatonina.

As aminas são moléculas hidrossolúveis que não podem atravessar as membranas celulares e portanto atuam através de receptores membranais e segundos mensageiros intracelulares.

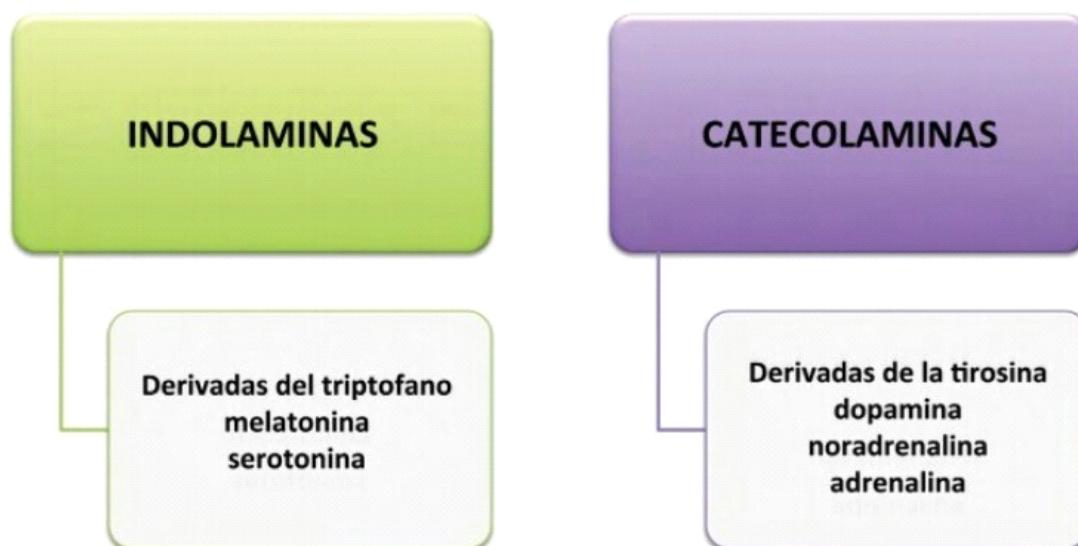


Figura 4: classificação dos hormônios peptídicos. **Fonte:** ZARCO, 2018.

Prostaglandinas

São substâncias derivadas do ácido araquidônico. A principal fonte desse ácido graxo são os fosfolipídios da membrana celular, a partir dos quais se podem liberar o ácido araquidônico mediante a ação da enzima fosfolipase A2. O ácido araquidônico se transforma em prostaglandina H mediante a ação da enzima ciclo-oxigenase (ou sintetase de prostaglandinas), que mais adiante se transforma em diferentes prostaglandinas específicas pela ação de diversas enzimas. O tipo de prostaglandina produzido por cada célula dependerá do complemento de enzimas presentes.

A prostaglandina mais importante na reprodução é a $PGF2\alpha$, a qual é responsável pela destruição do corpo lúteo na maioria das espécies; também provoca contrações uterinas, pelo qual é importante para o parto, e o transporte dos espermatozoides e a involução uterina depois do parto. Na prática veterinária a $PGF2\alpha$ natural (dinoprosr) ou seus semelhantes sintéticos (cloprostenol, luprostirol etc.) são utilizados para a sincronização do ciclo estral, para a indução do parto e para tratar diversas patologias. Outra prostaglandina com algumas ações relacionadas com a reprodução é a prostaglandina E2 (PGE2).

As prostaglandinas são substâncias anfipáticas (com propriedades hidrossolúveis e lipossolúveis), pelo qual podem atravessar as membranas celulares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUSTIN, Colin Russell; SHORT, R. **Reproduction in mammals**. Cambridge, 1972.
- BEARDEN, Henry Joe *et al.* **Reproducción animal aplicada**. México: Manual Moderno, 1982.
- BECKER, Jill B. *et al.* (Ed.). **Behavioral endocrinology**. Mit Press, 2002.
- BITTAR, Edward (Ed.). **Reproductive endocrinology and biology**. Elsevier, 1998.
- BURNSTEIN, Kerry L. (Ed.). **Steroid hormones and cell cycle regulation**. Kluwer Academic Pub., 2002.
- CUNNINGHAM, James. **Tratado de fisiologia veterinária**. Elsevier Health Sciences, 2011.
- CUPPS, Perry T. (Ed.). **Reproduction in domestic animals**. Elsevier, 1991.
- DUKES, Henry Hugh; SWENSON, Melvin J.; REECE, William O. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. Editora Guanabara Koogan, 1996.
- FELDMAN, Edward C. *et al.* **Canine and feline endocrinology-e-book**. Elsevier health sciences, 2014.
- FUSCO, Giuseppe; MINELLI, Alessandro. **The Biology of Reproduction**. Cambridge University Press, 2019.
- GILBERT, Scott F. **Biología del desarrollo**. Ed. Médica Panamericana, 2005.
- GORE, Andrea C. **GnRH: the master molecule of reproduction**. Springer Science & Business Media, 2002.
- HAFEZ, Elsayed Saad Eldin; HAFEZ, Bahaa. **Reprodução animal**. São Paulo: Manole, 2004.
- HERNÁNDEZ PARDO, Blanca. **Endocrinología: Lo esencial de un vistazo**. México: Panamericana, 2016.
- HYTTEL, Poul; SINOWATZ, Fred; VEJLSTED, Morten. **Embriologia veterinária**. São Paulo: Elsevier Brasil, 2012.
- ILLERA MARTIN, Mariano. **Endocrinología veterinaria y fisiología de la reproducción**. Madrid: COLIBAC, 1984.
- JOHNSON, Martin H. **Essential reproduction**. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 2018.
- MANDOKI, Juan José *et al.* Hormone multifunctionalities: a theory of endocrine signaling, command and control. **Progress in biophysics and molecular biology**, v. 86, n. 3, p. 353-377, 2004.
- MANDOKI, Juan José *et al.* Reflections on the mode of functioning of endocrine systems. **Archives of medical research**, v. 41, n. 8, p. 653-657, 2010.
- MCKINNON, Angus O. *et al.* (Ed.). **Equine reproduction**. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 2011.
- MELMED, Shlomo (Ed.). **The pituitary**. Londres: Academic press, 2010.
- NORRIS, David O.; LOPEZ, Kristin H. (Ed.). **Hormones and reproduction of vertebrates**. Academic Press, 2010.
- PARHAR, Ishwar S. (Ed.). **Gonadotropin-releasing hormone: molecules and receptors**. Elsevier, 2002.
- PIMENTEL, C. A. Fisiologia e endocrinologia da reprodução da fêmea bovina. **I Simpósio de Reprodução de Bovinos**, Porto Alegre, RS, 2002.
- PINEDA, Mauricio H. *et al.* **McDonald's veterinary endocrinology and reproduction**. Iowa state press, 2003.
- RAMOS DUEÑAS, J. I. **Endocrinología de la reproducción animal**. 2018.
- SALISBURY, Glenn Wade *et al.* **Physiology of reproduction and artificial insemination of cattle**. WH Freeman and Company., 1978.
- SANDERS, Stephan. **Endocrine and reproductive systems**. Elsevier Health Sciences, 2003.

- SORENSEN, Anton Marinus. **Reproducción animal: principios y prácticas**. México, 1982.
- SQUIRES, E. James. **Applied animal endocrinology**. Cambridge: Cabi, 2010.
- YEN, Samuel SC; JAFFE, Robert B.; BARBIERI, Robert L. **Endocrinología de la Reproducción. Fisiología, fisiopatología y manejo clínico**. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2001.
- ZARCO, L. Endocrinología. *In*. PORTA, L. R.; MEDRANO, J. H. H. **Fisiología reproductiva de los animales domésticos**. Cidade do México: FMVZ-UNAM, 2018.

REALIZAÇÃO



INSTITUTO AGRONÔMICO DE PERNAMBUCO



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

