

CONTROLE NEUROENDOCRINO DA FUNÇÃO REPRODUTIVA EM FÊMEAS

Laboratório de Neuroendocrinologia

Prof^a. Dr^a. Janete A. A. Franci

Cleyde Vanessa Vega Helena

Gisele Vieira Rodovalho

Maristela de Oliveira Poletini

Raphael Escorsim Szawka

INTRODUÇÃO

A função reprodutiva é de grande importância para a perpetuação da espécie, e devido a essa importância, a evolução da reprodução sexuada se deu a partir do desenvolvimento de padrões altamente complexos de secreção hormonal, função gonadal e da integração dos diferentes sistemas do organismo.

A compreensão dos mecanismos que controlam a fertilidade é uma questão de grande importância para o controle da reprodução de animais, para solucionar casos de infertilidade humana e, inversamente para a anticoncepção tratar de desvios comportamentais gerados pelas ações dos hormônios sexuais como nos casos da síndrome pré-menstrual e mesmo para a terapêutica de várias patologias que podem sofrer interferências das variações do estado hormonal que ocorrem entre os gêneros ou ainda durante a fase reprodutiva da mulher.

PADRÕES HORMONAIS DURANTE O CICLO OVARIANO

O controle da função gonadal é realizado principalmente pela ação das gonadotrofinas LH e FSH, sintetizadas nos gonadotrofos em resposta a presença de neurohormônios hipotalâmicos sendo o mais importante o GnRH. As gonadotrofinas induzem a secreção de estrogênio e progesterona no ovário e estes hormônios são os principais moduladores da função do eixo hipotálamo hipófise ovário.

O perfil hormonal da fêmea é cíclico, variando durante as fases do ciclo ovariano, esta periodicidade é fundamental para a reprodução pois entre outras funções, é responsável pela ovulação e pela preparação para a concepção. A maior parte do conhecimento sobre o ciclo ovariano de mamíferos que ovulam espontaneamente se deve aos resultados de estudos realizados sobre o ciclo estral de ratas. Este animal é um bom modelo experimental por também apresentar

ovulação espontânea e um perfil de variações de gonadotrofinas e esteróides gonadais bastante semelhante ao da mulher.

A duração do ciclo estral em ratas é, em média, de 4-5 dias. A fase de *proestro* dura de 12 a 14 horas e precede a fase do *estro*, esta fase dura de 25 a 27 horas sendo o único período em que a fêmea é receptiva ao macho e quando ocorre o coito. Se não há concepção, o *estro* é seguido por um período de recuperação denominado *metaestro* (ou *diestro 1*), com duração de 6 a 8 horas sendo seguido pelo *diestro* (ou *diestro 2*) que dura de 55 a 57 horas, quando já começa haver secreção ovariana para o próximo ciclo; segue-se a esta fase um novo *proestro*.

Durante o ciclo estral, a concentração plasmática de estradiol é baixa entre o *estro* e manhã de *metaestro* e começa a aumentar na tarde desta fase, alcançando valores mais altos ao redor do meio dia do *proestro*. No fim da tarde, as concentrações deste hormônio caem rapidamente atingindo valores basais no início da madrugada do *estro*. Estas variações estrogênicas funcionam como gatilho que iniciam uma cascata de eventos hormonais que culminam com o pico pré-ovulatório de gonadotrofinas e prolactina (PRL).

A progesterona apresenta aumento de suas concentrações plasmáticas durante a tarde e a noite de *proestro*. Este aumento ocorre quase simultaneamente com o pico pré-ovulatório de LH, atinge o pico juntamente com o LH e retorna às concentrações basais na manhã de *estro*. Este pico de progesterona é de origem folicular. Um segundo pico deste hormônio, de origem luteal, inicia-se ao meio dia do *metaestro*, mantém-se na madrugada de *diestro* e diminui para concentrações basais no início da manhã deste dia.

As mais baixas concentrações plasmáticas de LH de todo o ciclo são as da madrugada do *estro*, imediatamente após a ovulação, permanecendo baixas durante o *metaestro* e *diestro* até o início da tarde do *proestro*. Entre duas e três horas desta tarde as concentrações de LH começam a aumentar rapidamente, alcançando o pico por volta de 5 horas da tarde. Este aumento rápido de LH induz a ruptura do folículo e ovulação. Após o pico, há uma rápida queda nas concentrações deste hormônio que atinge valores basais na madrugada do *estro*.

O padrão de secreção de FSH no ciclo estral é similar ao de LH; concentrações basais deste hormônio são observadas desde a noite do *estro* até o início da tarde do *proestro*, quando sua secreção aumenta junto com a de LH. As concentrações de FSH, assim como de LH começam diminuir após o pico, mas na

madrugada do estro, por volta das 3 horas, ocorre um pico secundário de FSH. Após este pico, as concentrações deste hormônio começam a diminuir até alcançar suas concentrações basais no início da noite do estro (Freeman, 1994).

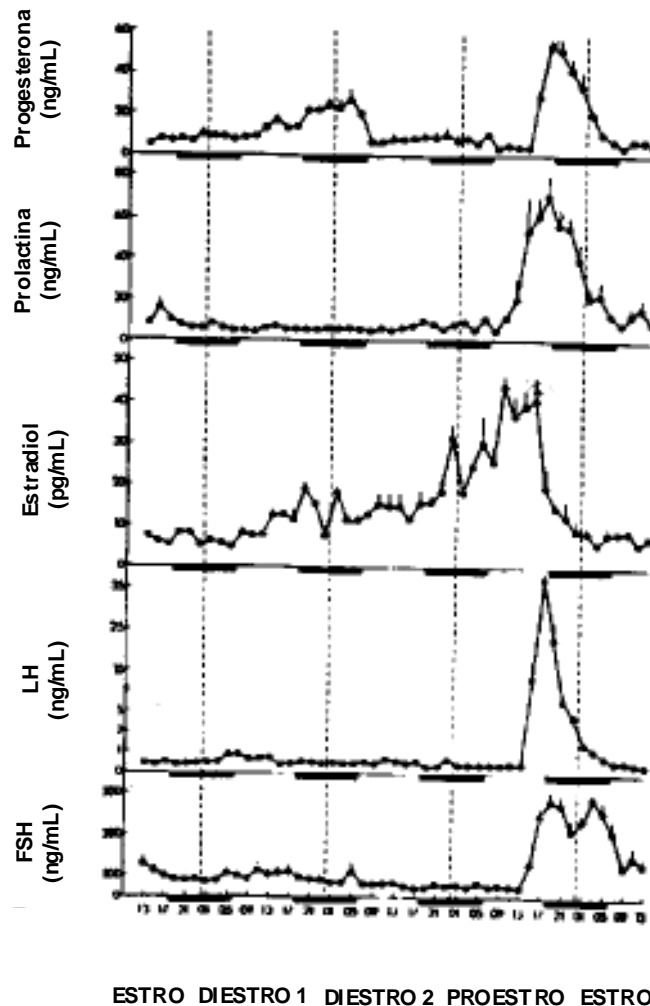


Figura 1. Concentrações plasmáticas médias \pm erro padrão de PRL, progesterona (P), estradiol, LH e FSH obtidas em intervalos de 2 horas nos quatro dias de ciclo estral de ratas. O traço mais largo no eixo horizontal representa o período escuro do ciclo diário claro-escuro.

O GnRH E AS GONADOTROFINAS

As gonadotrofinas são sintetizadas na adenohipófise pelos gonadotrofos, que são estimulados pelo hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), um fator essencial para a liberação de gonadotrofinas. O GnRH é sintetizado por neurônios hipotalâmicos e é liberado em pulsos no plexo portal hipotálamo-hipofisário da

eminência mediana (EM) (Carmel et al., 1976). A distribuição e densidade dos corpos celulares dos neurônios GnRH podem variar entre as espécies; no rato, a maior parte dos neurônios produtores de GnRH se localiza na área pré-óptica medial (APOM) e na área septal medial (ASM).

FEEDBACK DOS ESTERÓIDES GONADAIS

Os mecanismos pelos quais os esteróides gonadais agem tanto para desencadear o pico pré-ovulatório de gonadotrofinas como para inibir a secreção destes hormônios durante o ciclo ovariano são conhecidos como mecanismos de retroalimentação (*feedback*). Os esteróides gonadais exercem *feedback* ora positivo, ora negativo, sobre o eixo hipotálamo-hipófise. O aumento dos estrógenos circulantes secretados pelos folículos ovarianos induz um aumento na secreção de gonadotrofinas na tarde de proestro. O sucesso da ocorrência da ovulação depende, no entanto, do momento e da amplitude do pico de gonadotrofinas, que são determinados, além dos estrógenos, pela progesterona. Este *feedback* positivo da progesterona no período ovulatório é de extrema importância para assegurar que o pico pré-ovulatório de gonadotrofinas seja adequado para induzir a ovulação na madrugada da fase de estro.

Por outro lado, o aumento da concentração de progesterona associado ao decréscimo do estradiol no período peri-ovulatório suprime os picos de gonadotrofinas e prolactina (Barraclough et al., 1971), exercendo um *feedback* negativo, que mantém baixas as concentrações destes hormônios durante o estro, diestro e manhã de proestro. Para o LH isto deve ocorrer por um decréscimo da frequência de pulsos de LH (Soules et al., 1984; Witkin et al., 1982), provavelmente, por indução de uma diminuição da frequência de liberação de GnRH (Karsh, 1987).

A teoria clássica de que o *feedback* exercido pelos esteróides sexuais ocorre exclusivamente pela ação direta desses hormônios nos neurônios produtores de GnRH do hipotálamo e POA, tem sido questionada. Sugere-se que, no *feedback* negativo, os estrógenos atuem de maneira multimodal: 1) diretamente nos neurônios GnRH, 2) via receptores estrogênicos nas células glias, 3) induzindo a liberação de neurotransmissores inibitórios (GABA e β -Endorfina) e 4) inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios (NA, NPY, NT, EAA, etc). Durante o *feedback* positivo, os estrógenos atuam de forma unimodal, principalmente de modo trans-

sináptico por meio da ativação de neurotransmissores estimulatórios e inibição de neurotransmissores inibitórios (Herbison et al., 1998).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRACLOUGH CA, COLLU R, MASSA R, MARTINI L. Temporal interrelationships between plasma LH, ovarian secretion rats and peripheral plasma progesterin concentration in the rat: effects of nembutal and exogenous gonadotropins. **Endocrinology**, 88:14-37, 1971.
- CARMEL PW, ARAKI S, FERIN M. Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). **Endocrinology**, 99(1):243-8,1976.
- COLOMBO JA, RITTERMAN SI. Prolactin and LH release induced by kainic acid administration within the preoptic-suprachiasmatic region in behaving male rats. **Exp Brain Res.**52(2):257-60, 1983.
- FREEMAN, M.E. The neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. In: KNOBIL, E. & NEILL J. D. **The physiology of reproduction**, 2. ed., New York, Raven Press, 1994, cap. 46, p. 613-658.
- KARSH FJ. Central actions of ovarian steroids in the feedback regulation of pulsatile secretion of luteinizing hormone. **Ann. Rev. Physiol.**,49: 365, 1987.
- HERBISON A; HORVATH TL; NAFTOLIN F; LERANTH C. Distribution of estrogen receptor-immunoreactive cells in monkey hypothalamus: relationship to neurones containing luteinizing hormone-releasing hormone and tyrosine hydroxylase. **Neuroendocrinology**, 61:1-10, 1995.
- HERBISON AE. Multimodal influence of estrogen upon gonadotropin-releasing hormone neurons. **Endocr.Rev.** 19(3):302-30,1998.
- NAVARRO CE, CABRERA RJ, DONOSO AO. Release of ³H-noradrenaline by excitatory amino acids from rat mediobasal hypothalamus and the influence of aging. **Brain Res. Bull.**, 33: 677-82, 1994.
- SHIVERS BD, HARLAN RE, MORREL JI, PFAFF DW. Absence of oestradiol concentration in cell nuclei of LHRH-immunoreactive neurones. **Nature**, 304: 345-347, 1983.
- SAITOH Y, SILVERMAN AJ, GIBSON MJ. Norepinephrine neurons in mouse locus coeruleus express c-fos protein after N-methyl-D,L-aspartic acid (NMDA) treatment: relation to LH release. **Brain Res.**, 561: 11-9, 1991.
- SOULES MR, STERNER RA, CLIFTON TK, COHEN NL, AKSEL S, BREMNER WJ. Progesterone modulation of pulsatile secretion in normal human. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 38: 378, 1984.
- WITKIN, J. W., PADEN, C. M. & SILVERMANN, A.J. The luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) systems in rat brain. **Neuroendocrinology**, 35: 429-438, 1992.