

## A REGULAÇÃO NERVOSA DA FUNÇÃO REPRODUTORA NO MACACO RHESUS

João Lobo Antunes

Departamento de Neurocirurgia e Instituto Internacional para o estudo da Reprodução Humana.  
Universidade de Columbia. New York. Estados Unidos da América.

### RESUMO

Este artigo refere-se às diversas ansas de retro-controle implicadas na regulação da reprodução dos primatas. São descritos os diversos métodos experimentais, morfológicos, endócrinos e cirúrgicos, utilizados na identificação dos vários mecanismos mencionados. Os estrogéneos ováricos constituem a principal substância reguladora da secreção de gonadotropinas por parte da hipófise, quer por acção directa quer através da secreção hipotalâmica de LRH. A possível existência de uma ansa curta de retro-controle envolvendo o hipotálamo e a hipófise é também referida.

A existência de conexões funcionais entre o sistema nervoso central, e em particular o hipotálamo, e a glândula pituitária e o ovário, é conhecida desde há várias décadas. Observou-se, por exemplo, que a hipofisectomia causava atrofia e cessação da actividade das gónadas (Cushing 1909). Por outro lado, a castração causa alterações histológicas no lobo anterior da hipófise (Tandler e Grosz 1908). Trabalhos experimentais realizados no princípio do século, mostraram ainda que em animais como o coelho, o furão e o gato, a ovulação se dá apenas a seguir ao coito, constituindo por conseguinte um fenómeno reflexo. O arco reflexo respectivo passaria através do hipotálamo, e o estímulo nervoso do coito causaria a descarga da hormona luteinizante (LH) pela hipófise; esta, por seu turno, estaria na origem da ovulação. A LH foi a primeira hormona hipofisária que se demonstrou estar sob controle hipotalâmico.

Era lógico pensar que o lobo anterior da hipófise (adenohipófise) recebesse uma rede abundante de nervos secretores, mas estudos histológicos pormenorizados demonstraram, pelo contrário, que a inervação era extremamente escassa (Harris e Campbell 1966). Popa e Fielding (1930) descreveram pela primeira vez um sistema peculiar de conexões vasculares, a que chamaram *sistema hipofisário portal*, ligando o infundíbulo (eminência mediana) com os sinusóides da *pars distalis* (ou lobo anterior) da hipófise. Gren e Harris sugeriram em 1947 que este sistema porta constituiria o substrato anatómico dos mecanismos de controle da glândula pituitária pelo hipotálamo. Mais tarde, Harris (1966) publicou o primeiro trabalho comprovando esta teoria. Este autor verificou que a secção da haste pituitária no ratinho era seguida de rápida regeneração do topo proximal e reanastomose dos dois topos. Quando isto se completava, os animais retomavam uma função reprodutora normal; quando, porém, tal regeneração era evitada pela interposição de uma pequena placa entre os dois topos seccionados, os animais mantinham-se em anestro e observava-se uma marcada atrofia gonadal. Harris

e Jacobsohn (1952) conceberam uma outra experiência em apoio do papel do sistema porta na reprodução: em ratinhos hipofisectomizados transplantaram hipófises para o espaço subaracnoideu, sob a eminência mediana, verificando que estes animais acabavam por desenvolver uma função reprodutora normal. O mesmo não acontecia no grupo testemunha, em que a glândula transplantada era colocada sob o lobo temporal.

Paralelamente a estas ideias, um outro conceito foi tomando corpo, o da *neuro-secreção* (Scharer e Scharer 1940), ou seja, a noção de que certos neurónios tinham simultaneamente propriedades de células nervosas e de células glandulares. Este conceito surgiu inicialmente por observações feitas com a técnica de Gomori, primeiro empregue no estudo do pâncreas. Notou-se, nomeadamente, que as células dos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo continham grânulos positivos com esta técnica. Tais grânulos eram transportados pelos axónios daquelas células até aos capilares do lobo posterior da hipófise (Antunes e Zimmerman 1978). Verificou-se mais tarde que os mesmos grânulos continham oxitocina e vasopressina, ambos octapéptidos, e duas proteínas de peso molecular 10 000 que lhes estão associadas, chamadas *neurofisinas*. A criação de antisoros específicos para estes quatro neuropéptidos, permitiu a sua identificação por meio de técnicas imunocitoquímicas, e conseqüentemente uma melhor definição morfológica do sistema neurosecretor (Antunes e Zimmerman 1978).

Como se disse anteriormente, foi o trabalho pioneiro de Green e Harris que primeiro revelou a existência de conexões neurohumorais entre o hipotálamo e a adenohipófise, mostrando como factores reguladores segregados por neurónios do hipotálamo entram na circulação do sistema portal, e através deste atingem as células da adenohipófise. Bergland e Page (1978) publicaram recentemente uma descrição pormenorizada das comunicações vasculares entre o infundíbulo (eminência mediana) e a hipófise no macaco rhesus.

A irrigação arterial do infundíbulo depende da artéria hipofisária superior, originada no círculo de Willis. Por sua vez, a artéria hipofisária média, nascida da porção supracavernosa da carótide interna, alimenta a haste infundibular (ou haste pituitária) e o processo infundibular (*pars nervosa* ou lobo posterior da hipófise). Finalmente, a artéria hipofisária inferior, que é ramo da porção intracavernosa da carótida interna, distribui-se pelo processo infundibular. Estas três artérias formam uma complexa rede vascular que dá origem a múltiplas conexões anastomóticas entre as artérias carótidas de ambos os lados. É interessante notar que nenhum destes vasos atinge directamente a adenohipófise.

Os ramos arteriais do infundíbulo dão origem ao plexo capilar externo, que é contínuo com a restante rede vascular da neurohipófise (\*). O plexo externo dá origem a um plexo interno que penetra no infundíbulo até à vizinhança do recesso infundibular do III ventrículo. Os capilares de ambos os plexos originam os vasos portais longos. Estes são por vezes bem individualizados, dispendo-se na superfície da haste pituitária. Outras vezes, porém, formam uma rede capilar que está contida na espessura da *pars tuberalis* da hipófise (\*\*). Os vasos portais comunicam depois com os sinusoides da *pars distalis*. Um outro sistema de vasos portais faz comunicar directamente os lobos anterior e posterior da hipófise.

---

(\*) Segundo a nomenclatura modernamente seguida, a *neurohipófise* é constituída pelo *infundíbulo* (eminência mediana), *haste infundibular* (haste pituitária) e *processo infundibular* (*pars nervosa* ou lobo posterior da hipófise).

(\*\*) A adenohipófise pode dividir-se em dois segmentos — *pars distalis*, que corresponde ao lobo anterior da hipófise, e a *pars tuberalis*, de diferente desenvolvimento nas várias espécies, e que se estende dorsalmente revestindo a haste pituitária.

Segundo Bergland e Page (1978), o esquema clássico da drenagem venosa destas estruturas necessita de ser revisto. Assim, comunicações venosas directas entre a adenohipófise e os seios cavernosos, a existirem, seriam mínimas. As veias adenohipofisárias juntar-se-iam às veias neurohipofisárias, dando origem às chamadas *veias hipofisárias confluentes*, as quais desembocariam no seio cavernoso. Um outro conceito importante foi o da não existência de territórios vasculares demarcados entre os vários componentes da neurohipófise.

Nos últimos anos têm-se isolado, analisado e depois sintetizado, uma série de factores ou hormonas hipotalâmicas libertadores de hormonas hipofisárias. Até à data isto foi possível para a hormona libertadora da tireotropina (TRH), a hormona inibidora da libertação da hormona do crescimento (somatostatina), e a hormona libertadora das gonadotropinas (LRH) (para uma revisão deste assunto, ver Reichlin et al 1976). Além de facultarem etensa inxvestigação endocrinológica, o seu isolamento permitiu a criação de antisoros específicos, e por meio destes o seu doseamento biológico

Interessa-nos em particular a hormona LRH, que estimula a secreção pituitária de LH e da hormona folículo-estimulante (FSH). McCann e colaboradores (1960) foram os primeiros a demcnstrar a presença desta hormona com técnicas de doseamento biológico. Posteriormente, Matsuo et al (1971) isolaram-na a partir de hipotálamos do porco, demonstrando tratar-se de um decapeptido. Uma revisão simples sobre a fisiologia da LRH foi publicada recentemente por McCann (1977).

Com a criação de um antisoro específico contra a LRH, foi possível aplicar técnicas de imunohistoquímica ao estudo dos sistemas secretores de LRH. As nossas investigações neste campo cingiram-se ao macaco rhesus (Silverman et al 1977). Neste primata, as células secretoras de LRH estão dispersas desde a área preóptica aos corpos mamilares, mas são particularmente abundantes no núcleo arqueado (ou infundibular) e, anteriormente, numa área compreendida entre a comissura anterior e a lâmina terminal. É interessante apontar que estas são precisamente as áreas do hipotálamo que contêm células com afinidade especial para os estrogéneos, conforme foi demonstrado por técnicas autoradiográficas (Pfaff et al 1976). Não foi possível demonstrar a existência de feixes nervosos bem definidos contendo LRH, contudo, duas vias principais parecem esboçar-se: uma da região preóptica até ao órgão vascular da lâmina terminal (OVL), e outra do hipotálamo mediobasal (MBH) até à zona etxerna da eminência mediana. Também enccntrámos múltiplas fibras na região dos corpos mamilares, o que sugere a existência de uma via para núcleos do tronco cerebral. Descrevemos ainda a existência de fibras na haste pituitária, terminando em capilares do lobo posterior da hipófise. Esta observação veio contribuir para o conceito, hoje geralmente aceite, da eminência mediana e o processo infundibular constituírem, tanto do ponto de vista embriológico, como anatómico e funcional, uma verdadeira unidade.

Para analisarmos os diversos mecanismos que estão envolvidos na regulação nervosa do ciclo reprodutivo, torna-se necessário rever resumidamente o ciclo menstrual do macaco rhesus (Fig. 1), que é, em muitos aspectos, semelhante ao da mulher.

Durante o ciclo menstrual os níveis das hormonas gonadotrópicas LH e FSH mantêm-se baixos, sendo apenas interrompidos de 28 em 28 dias por uma descarga súbita de LH, e também, embora menos pronunciada, de FSH. A isto segue-se, 36 horas mais tarde, a ovulação. Por outras palavras: pode dizer-se que uma *secreção tónica* de gonadotropinas é mantida, a um nível relativamente baixo, durante a maior parte do ciclo menstrual, e que esta secreção tónica é interrompida por uma *libertação cíclica* de gonadotropinas (Knobil 1974; Knobil e Plant 1978). Nes últimos anos a nossa investigação tem incidido em particular sobre os mecanismos de *feedback* ou controle que operam no eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

É o estradiol segregado pelo ovário que constitui o sinal que em grande parte regula a unidade hipotálamo-hipófise. A secreção tónica de gonadotropinas está sob o controle de um mecanismo de *feedback* negativo, em que estrogêneos do ovário desempenham o papel principal. Assim a ooforectomia dá origem a uma subida progressiva dos níveis de gonadotropinas circulantes, o qual atinge o máximo três semanas mais tarde. Além disto, observa-se nestes animais uma libertação pulsátil de gonadotropinas, que, pela sua periodicidade, constitui um padrão de secreção *circhoral*. Se se injectam estrogêneos nestes animais, observa-se uma redução progressiva das gonadotropinas circulantes.

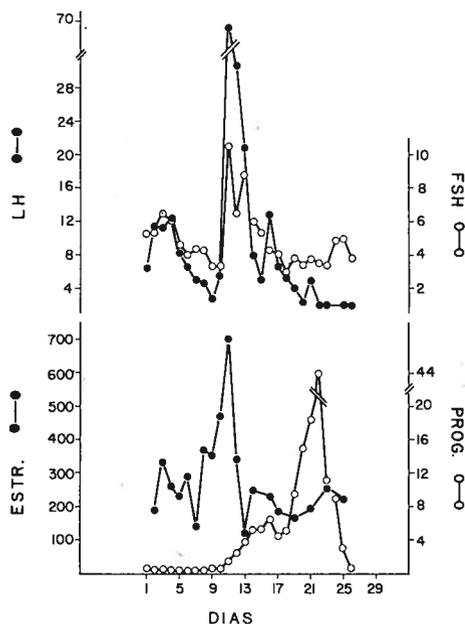


Fig. 1 — *Variações hormonais durante o ciclo menstrual do macaco rhesus. A subida de nível de estrogêneos (ESTR.) determina um aumento de secreção da hormona luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH). À medida que o corpo lúteo se desenvolve observa-se um acréscimo do nível de progesterona (PROG.)*

O aumento súbito dos níveis de gonadotropina a meio do ciclo, é causado pelo aumento da secreção de estrogêneos pelo folículo pré-ovulatório. Assim, pode dizer-se que a secreção cíclica de gonadotropinas está sob o controle de uma *ansa de feedback positivo*, em que também o estradiol é o sinal principal. Esta resposta positiva pode observar-se em animais castrados que receberam estrogêneos na concentração semelhante à observada numa fase folicular precoce do ciclo menstrual.

Tendo demonstrado que os estrogêneos desempenham o papel principal na regulação da secreção de gonadotropinas, importava saber se este efeito se operava a nível do hipotálamo, da hipófise, ou de ambos. Adentro do hipotálamo já uma área específica, encarregada da regulação da secreção hipofisária, tinha sido entrevista por Halasz et al (1962) e Halasz e Pupp (1965). Estes autores transplantaram no rato a hipófise

para o interior do hipotálamo, e observaram que quando o transplante era efectuado para a região dorsal da eminência mediana, os animais mantinham uma função testicular normal. Assim nasceu o conceito da *área hipofisiotrófica do hipotálamo*, que do ponto de vista morfológico se tem tomado como equivalente do chamado *hipotálamo mediobasal* (MBH). Os limites desta área variam de autor para autor; no entanto, pode dizer-se que engloba, pelo menos, o núcleo infundibular, parte do núcleo ventromediano, e a extensão ventral do núcleo supraóptico.

Várias têm sido as investigações experimentais sobre um possível efeito dos estrogêneos no sistema nervoso central. Ferin et al (1974), usando cânulas implantadas com técnicas estereotáxicas, injectaram estradiol  $17\beta$  em diferentes áreas do cérebro do macaco rhesus. Quando o estrogêneo era injectado em áreas circunscritas do hipotálamo, em particular no MBH, mas também nos núcleos supraquiasmático e corpos mamilares, observou-se uma depressão dos níveis de LH e supressão da secreção pulsátil desta hormona (Fig. 2). Estas observações sugerem que o sistema de controle negativo opera, pelo menos em parte, a nível do hipotálamo.

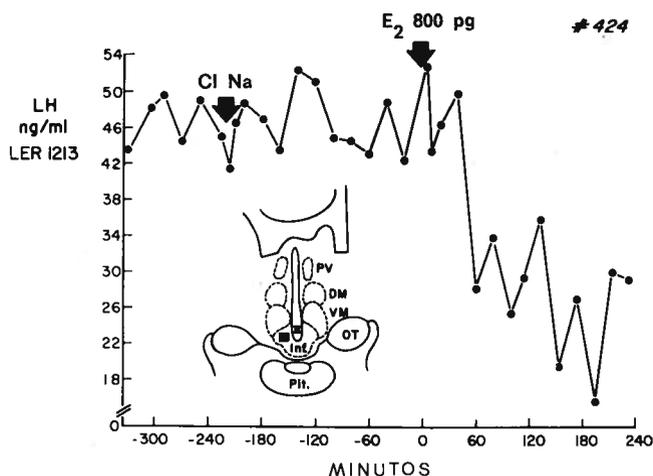


Fig. 2 — Efeito da injeção intralupotalâmica de estrogêneos (E<sub>2</sub>) na secreção de hormona luteinizante (LH). Neste animal a injeção de estrogêneos no núcleo infundibular (inf.) assinalado por um quadrado escuro, causou uma queda profunda no nível plasmático da hormona luteinizante. PV — núcleo paraventricular; DM — núcleo dorso mediano; VM — núcleo ventromediano; OT — fita óptica; PIT — glândula pituitária

Uma outra técnica experimental, que já tinha sido largamente utilizada no rato, consiste no isolamento de áreas limitadas do hipotálamo, para assim individualizar as diferentes vias nervosas de que dependem funções como a reprodução, a alimentação e a secreção hipofisária. Com este fim usa-se uma faca em baioneta, que depois de rodada delimita *ilhas* isoladas das restantes estruturas nervosas. Estes estudos foram conduzidos em primatas por Krey e colaboradores (1975) e pelo nosso grupo (1977). Tais *ilhas* continham o MBH, e na nossa série também parte do hipotálamo anterior e região preóptica. Embora a extensão das *ilhas* criadas pelos dois grupos fosse ligeiramente diferente, não se observou uma diferença sensível nos resultados das lesões. Ambos os grupos

observaram que os macacos em que se isolara o MBH, continuavam a ter uma função reprodutora normal, incluindo a ciclicidade e as respostas indicativas de *feedback* positivo e negativo. Contudo, os trabalhos de Norman et al (1976) vieram sugerir que a questão era mais complexa. Usando técnicas de desconexão e de lesões por radiofrequência na região do hipotálamo anterior-área préóptica (AH-PO), e causando em regra destruição do núcleo supraquiasmático, estes autores observaram um bloqueio da ovulação, e também da libertação de LH por administração de estrogéneos. Estes resultados eram portanto compatíveis com a noção de que a área AH-PO poderia desempenhar um papel importante no mecanismo de *feedback* positivo de secreção de gonadotropinas. Esta região poderia gerar um sinal (por exemplo LRH ou um neurotransmissor) que seria transportado até ao MBH, dando depois origem à libertação de gonadotropinas (Fig. 3).

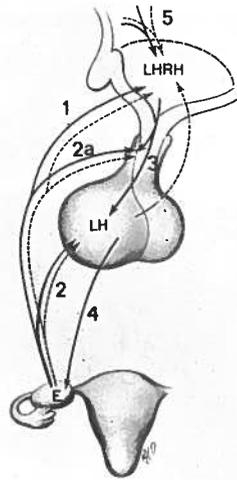


Fig. 3 — Vias excitatórias (seta contínua) e inibitórias (seta quebrada) que participam no controle nervoso da reprodução. 1. mecanismo de «feedback» longo incluindo estrogéneos de origem ovárica (E) e a hormona LHRH segregada pelo hipotálamo. 2. ação directa de estrogéneos na pars distalis e pars tuberalis (2a) da hipófise. 3. mecanismo de «feedback» curto entre a hipófise e o hipotálamo. 4. efeito estimulante de LH pituitário sobre o ovário. 5. efeitos extra-hipotalâmicos sobre a secreção hipofisária

A ser correcta esta observação, ficariam por explicar os resultados obtidos por Krey et al (1975), que excluíram nas suas preparações a região AH-PO, sem que isso afectasse a resposta de *feedback* positivo ou a ovulação espontânea. Uma explicação possível seria que as técnicas de desconexão não permitiam na realidade isolar funcionalmente *ilhas* hipotalâmicas, e que se poderia operar uma regeneração parcial das vias nervosas assim interrompidas. De facto, as nossas próprias observações com o sistema magnocelular (Hess et al 1977) sugerem que isto pode suceder. Knobil et al (1978) tentaram esclarecer esta questão removendo todo o tecido nervoso anterior e dorsal em relação ao quiasma óptico, criando assim uma *península* do MBH, em que apenas as conexões com o tronco cerebral eram poupadas. Os animais submetidos a esta intervenção recebiam depois estradiol, observando-se uma descarga de gonadotropinas 18 a 24 horas mais tarde. Estes resultados sugeriam que uma resposta de *feedback* positivo se man-

tinha em animais em que se tinham abolido impulsos neurohumorais partidos de áreas anteriores ao MBH. Ficava por excluir, no entanto, a possibilidade de o estradiol actuar directamente sobre a hipófise, facto que o nosso grupo veio a demonstrar ulteriormente (Ferin et al 1979).

Para tentar resolver esta questão, criámos um modelo de desconexão anterior crónica usando uma via transorbital: fizemos um corte horizontal através do quiasma e introduzimos uma membrana de silastic, para impedir a reanastomose das partes seccionadas (Cogen et al 1978). Em nenhum dos macacos assim operados se observou a libertação de LH em resposta à administração de estradiol, ou ovulação espontânea. Ao fim de alguns meses, porém, estes animais voltaram a mostrar um fenómeno de *feedback* positivo e ciclicidade normal. É possível, portanto, que a região AH-PO desempenhe um papel modulador na libertação cíclica de gonadotropinas, embora tal papel não seja indispensável para que este fenómeno ocorra.

Depois de ter demonstrado que o estradiol tem um efeito de *feedback* positivo sobre a secreção de gonadotropinas, que este efeito se exerce através da unidade MBH-hipófise, efeito possivelmente modulado pela região do AH-PO, tornou-se necessário apurar melhor os elementos intervenientes neste mecanismo. Teriam os estrogéneos uma acção directa sobre a secreção pituitária de gonadotropinas; ou modificariam a secreção hipotalâmica de LRH, que, por seu turno, afectaria a secreção pituitária de gonadotropinas; ou, finalmente, haveria uma combinação de ambos os mecanismos?

Conseguimos obter elementos que provam um efeito directo dos estrogéneos sobre a hipófise pela experiência seguinte (Ferin et al 1979). Em macacos rhesus fêmeas seccionámos a haste pituitária, e para assegurar a separação entre os dois tops, interpusemos uma barreira de silastic. A estes animais administrámos estrogéneos antes e até 8 horas após a intervenção. Em todos foi possível demonstrar uma libertação de gonadotropinas, o que sugere um efeito directo dos estrogéneos sobre a hipófise. Este efeito tinha sido documentado no ratinho: os estrogéneos induzem alterações locais na glândula pituitária (Bogdanove 1963), e em experiências *in vitro* têm um efeito modulatório na secreção de gonadotropinas.

O possível papel da LRH na ansa de *feedback* positivo requeria uma investigação mais completa. Conforme mencionámos atrás, obtivemos previamente a evidência morfológica de que a LRH poderia atingir os gonadotropos hipofisários através de múltiplos canais vasculares, ou até, possivelmente, por inervação directa da *pars tuberalis* da hipófise. Um processo simples para averiguar o papel da hormona hipotalâmica, seria o estudo dos seus níveis plasmáticos comparado com os das gonadotropinas, procurando saber, por exemplo, se a um aumento de LRH se seguiria uma subida paralela de gonadotropinas. Levantou-se contudo um obstáculo até agora intransponível: é que com as técnicas radioimunológicas de que se dispõe actualmente, a LRH não é detectável no sangue periférico, ou porque apenas é segregada em quantidades diminutas, ou porque é *fixada* pelos gonadotropos hipofisários, ou, ainda, porque é destruída por enzimas presentes no sangue periférico. Para tentar resolver esta questão, Carmel e colaboradores (1976) modificaram para uso em primatas uma técnica de colheita de sangue portal da haste hipofisária, originariamente utilizada no rato por Porter et al (1967). Carmel e colaboradores demonstraram que a LRH estava presente no sangue portal, e que a sua secreção era *pulsátil*. Além disso, observaram que a frequência dos *pulsos* de LRH era semelhante à dos *pulsos* de LH encontrada em animais castrados. Parece portanto que o ritmo *circorial* da LH está sob o controle hipotalâmico da LRH. Usando uma técnica experimental semelhante, Neill et al (1977) puderam medir a GNRH durante o aumento preovulatório de LH, tendo observado uma subida do nível da hormona hipotalâmica. É possível, portanto, que os estrogéneos causem um aumento da

secreção de LRH, o qual, por sua vez, leva à secreção cíclica de gonadotropias res-  
ponsáveis pela ovulação. Como dissemos anteriormente, os estrogéneos têm também uma  
acção directa sobre a hipófise, e é possível que tal efeito consista em aumentar a *reacti-  
vidade* desta glândula à hormona hipotalâmica.

Entretanto têm-se acumulado mais dados que provam o papel da LRH na  
secreção de gonadotropinas. Na nossa série de animais com secção da haste pituitária, em  
que os gonadotropos não estão expostos à hormona hipotalâmica, os níveis plasmáticos  
de LH e FSH decrescem progressivamente, e por técnicas imunocitoquímicas pudemos  
observar o desaparecimento de células positivas três semanas depois da intervenção  
(Antunes et al 1977). Mais recentemente, Plant et al (1978) demonstraram que lesões  
do MBH, e particularmente do núcleo infundibular (ou seja, das áreas que contêm  
células e fibras positivas para a LRH), causam uma queda rápida dos níveis de LH  
e FSH. Nestes animais a secreção de gonadotropinas pode contudo restabelecer-se por  
infusão de LRH. Finalmente, observou-se que imunizando animais com antisoro anti  
LRH, é possível bloquear a secreção tónica de gonadotropinas (McCormack et al  
1977).

Uma das limitações das técnicas de colheita de sangue portal está em implicarem  
a secção da haste hipofisária, não permitindo portanto medir simultaneamente a LH  
e a LRH em condições fisiológicas. Para eliminar em parte esta dificuldade, tivemos  
a ideia de colher sangue do interior do parênquima hipofisário em doentes submetidos  
a intervenções cirúrgicas (Antunes et al 1978), pois pensámos que o sangue sinusoidal  
deveria conter LH/FSH e LRH. Muito embora as condições da colheita estivessem  
longe de ser fisiológicas, pudemos obter 3 ou 4 amostras com intervalos de 10 minutos.  
Observámos que a maioria das amostras continha de facto LRH (a primeira vez que  
isto foi demonstrado na espécie humana), e pudemos também observar que esta hormona  
era segregada de maneira pulsátil. Fizemos uma outra observação que muito nos intrigou:  
quando medíamos simultaneamente a LRH e a LH em amostras sequenciais, verifi-  
cámos uma relação inversa das duas hormonas, ou seja, quando a LRH aumentava,  
a LH diminuía e vice-versa. Esta observação é sugestiva da existência de uma *ansa de  
feedback curta* entre o hipotálamo e a hipófise, conceito que desde há anos tem sido  
objecto de larga controvérsia. As observações anatómicas recentes de Bergland e Page  
(1978), a que já aludimos, demonstraram no macaco rhesus a existência de canais  
vasculares que poderiam constituir o substrato material de tal ansa reguladora.

Quando investigámos os animais que tinham sofrido secção da haste pituitária e  
tinham sobrevivido por largos períodos de tempo, verificámos que a despeito do desa-  
parecimento dos gonadotropos pituitários, a secreção de LH/FSH nunca ficou comple-  
tamente abolida. Tal facto tinha já sido observado antes no macaco (Niswender et al  
1971) e no homem (Lachelin et al 1977). Pensámos que sempre que a haste é secciona-  
da, uma parte da adenohipófise persiste no topo proximal (a *pars tuberalis*), que  
continuará exposta aos factores neurohumorais hipotalâmicos. Baker et al (1977), e as  
nossas próprias observações (Antunes et al), demonstraram que as células da *pars tube-  
ralis* continham exclusivamente LH e FSH. Para provar de modo indiscutível a activi-  
dade endócrina destas células, doseámos a LH em sangue colhido nesta região, e verifi-  
cámos que, de facto, as células da *pars tuberalis* segregavam LH em quantidade apre-  
ciável. A localização peculiar destas células na proximidade de capilares portais, axónios  
de células neurosecretoras e terminações das células endimárias especializadas do  
pavimento do 3.º ventrículo (tanicitos), fazem levantar a hipófise da *pars tuberalis*  
desempenhar um papel de relevo na secreção de gonadotropinas (Fig. 4).

Apenas umas breves palavras sobre campos de investigação futuros. Grande parte  
da investigação que temos prosseguido, tem-se dirigido sobre o controle nervoso da

secreção de gonadotropinas, a análise dos mecanismos de *feedback* positivo e negativo, e a delimitação das vias anatómicas que os servem. Embora algum progresso se tenha já conseguido, há ainda uma vasta área a explorar, sobretudo no que toca às possíveis influências extra-hipotalâmicas.

A demonstração anatómica da distribuição de células e fibras contendo LRH em áreas extra-hipotalâmicas, e em particular no sistema límbico (Barry 1976) sugere que aquele polipeptido pode actuar como um neurotransmissor ou neuromodulador em diferentes circuitos neurais. O modelo experimental clássico de Klüver e Bucy (1937), sugere que o lobo temporal e a amígdala desempenham um papel no comportamento sexual dos primatas. Como é sabido, animais sujeitos a amigdalectomias ou lobectomias temporais bilaterais, demonstram um comportamento particular, sem emoções aparentes, reagindo compulsivamente a vários estímulos, e apresentando por vezes uma sexualidade exacerbada. Alguns observadores notaram também que estes animais se podem tornar amenorreicos por longos períodos de tempo (Erikson e Wada 1970). Não existem no entanto estudos endócrinos adequados deste modelo. É também possível que lesões circunscritas do complexo amígdala-hipocampo, venham a demonstrar a existência de influências excitatórias ou inibitórias geradas em áreas distintas deste sistema.

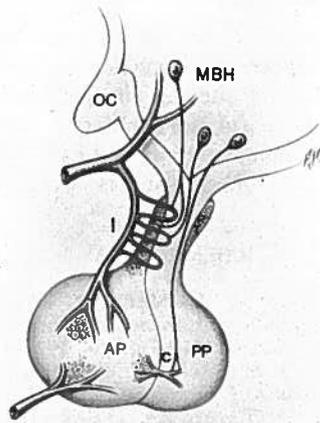


Fig. 4—Conexões neurovasculares responsáveis pelo controle da secreção hipofisária de LH. (AP-adenohipófise). Células secretoras de LHRH localizadas no mitoálamo medio-basal (MBH) transportam a hormona através de axónios que terminam em vasos perfurantes, ramos dos vasos portais longos (I), e que podem também influenciar directamente células da pars tuberalis (PT). Axónios que terminam no lobo posterior da hipófise (PP) segregam hormona que pode atingir as células do lobo anterior da hipófise (AP) através dos vasos portais curtos (C).

Um outro campo de estudos de particular interesse para nós, é a região preóptica-hipotálamo anterior, que inclui também o núcleo supraquiasmático. A existência de fibras da retina para o núcleo supraquiasmático, e a evidência experimental de que estas são essenciais para a génese dos ritmos circadianos (Moore 1978), sugerem que estímulos visuais possam desempenhar um papel importante na génese destes. Lesões do núcleo supraquiasmático em ratos causam o desaparecimento da ovulação, o que foi interpretado por Raisman e Brown-Grant (1977) como a abolição de uma função

circadiana. Estes autores criaram mais tarde o termo *síndrome supraquiasmático* (Raisman e Brown-Grant 1977) para o complexo de defeitos funcionais que se observam na sequência de lesões desta área. De facto, aqueles animais não só apresentam um estado anovulatório com estro persistente, mas ainda alterações dos ritmos de secreção do cortisol, da actividade enzimática da pineal, dos padrões de ingestão de líquidos, da actividade motora e do sono. Embora o papel dos estímulos visuais e do ciclo luz-escurecimento na função reprodutora dos primatas não pareça ser tão importante, esta é sem dúvida uma área do conhecimento que merece investigação cuidadosa.

#### *Agradecimentos*

Agradecemos ao Dr. Robert Wilkins, editor da revista NEUROSURGERY, a autorização que nos concedeu para publicar as figuras incluídas neste trabalho.

#### SUMMARY

##### THE NEURAL CONTROL OF THE REPRODUCTIVE FUNCTION IN THE RHESUS MONKEY

This article deals with different feedback loops involved in the neural control of reproduction in primates. Different morphological, endocrine and surgical experimental approaches used to identify the various mechanisms, are described. Ovarian estrogens represent the main signal for the pituitary secretion of gonadotropins, either directly or through the hypothalamic secretion of LRH. A possible short feedback loop involving the hypothalamus and pituitary gland is also postulated.

#### BIBLIOGRAFIA

- ANTUNES JL, CARMEL PW, FERIN M, ZIMMERMAN EA: Section of the pituitary stalk in rhesus monkeys: endocrine function and immunocytochemical observations. The Endocrine Society 59th Annual Meeting, Abstract 75, Chicago, 1977 (abstr.).
- ANTUNES JL, CARMEL PW, HOUSEPIAN EM, FERIN M: Luteinizing hormone-releasing hormone in human pituitary blood. *J Neurosurg* 49: 382, 1978.
- ANTUNES JL, CARMEL PW, ZIMMERMAN EA, FERIN M: The pars tuberalis of the rhesus monkey secretes luteinizing hormone. *Brain Res* (Published).
- ANTUNES JL, CARMEL PW, ZIMMERMAN EA, FERIN M: Regeneration of the magnocellular system of the rhesus monkey following hypothalamic lesions. *Ann Neurol*, 1979 (in press).
- ANTUNES JL, ZIMMERMAN EA: The hypothalamic magnocellular system of the rhesus monkey: an immunocytological study. *J Comp Neurol* 181: 539, 1978.
- BAKER BL, KARSCH FJ, HOFFMAN DL: The presence of gonadotropic and thyrotropic cells in the pituitary pars tuberalis of the monkey (*macaca mullata*). *Biol Reprod* 17: 232, 1977.
- BARRY J: Mise en évidence, par immunofluorescence, de neurones élaborateurs de LRF dans le téencéphale et le mésencéphale chez les mammifères. *C R Acad Sc Paris*, 283: 1531, 1976.
- BERGLAND MR, PAGE RB: Can the pituitary stalk secrete directly to the brain? (Affirmative anatomical evidence). *Endocrinology* 102: 1325, 1978.
- BOGDANOVE EM: Direct gonad-pituitary feedback: an analysis of effects of intracranial estrogenic depots on gonadotrophin secretion. *Endocrinology* 73: 696, 1963.
- 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: 243, 1976.
- COGEN PH, ANTUNES JL, FERIN M: heT anterior hypothalamus and reproductive function in the female rhesus monkey. The Endocrine Society-60th Annual Meeting, Abstract 27, Miami Beach, 1978 (abstr.).
- CUSHING H: The hypophysis cerebri. *J Am Med Assoc* 53: 249, 1909.

- ERIKSON LB, WADA JA: Effect of lesions in the temporal lobe and rhinencephalon on reproductive function in adult female rhesus monkeys. *Fertil Steril* 21: 434, 1970.
- FERIN M, ANTUNES JL, ZIMMERMAN EA, DYRENFURTH I, FRANTZ AG, ROBINSON A, CARMEL PW: Endocrine function in female rhesus monkeys after hypothalamic dysconnection. *Endocrinology* 101: 1611, 1977.
- FERIN M, CARMEL PW, ZIMMERMAN EA, WARREN M, PEREZ R, VANDEWILLE RL: Location of intrahypothalamic estrogen-responsive sites influencing LH secretion in the female rhesus monkey. *Endocrinology* 95: 1059, 1974.
- FERIN M, ROSENBLATT H, CARMEL PW, ANTUNES JL, VANDEWILLE RL: Estrogen induced gonadotropin surges in female rhesus monkeys after pituitary stalk section. *Endocrinology* 104: 50, 1979.
- GREEN JD, HARRIS GW: The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis. *J Endocrinol* 5: 136, 1957.
- HALASZ B, PUPP L: Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption of all nervous pathways to the hypophysiotrophic area. *Endocrinology* 77: 553, 1965.
- HALASZ B, PUPP L, UHLARIK S: Hypophysiotropic area in the hypothalamus. *J Endocrinol* 25: 147, 1962.
- HARRIS GW, CAMPBELL HJ: The regulation of the secretion of luteinizing hormone and ovulation. In the Pituitary Gland, edited by Harris GW and Donovan BT. Vol 2. Berkeley University of California Press. p. 99, 1966.
- HARRIS GW, JACOBSON D: Functional grafts of the anterior pituitary gland. *Proc Roy Soc B* 139: 263, 1952.
- HESS DL, WILKINS RH, MOOSSY J, CHANG JL, PLANT TM, McCORMACK JT, NAKAI Y, KNOBIL E: Estrogen-induced gonadotropin surges in decerebrated female rhesus monkeys with medial basal hypothalamic peninsulae. *Endocrinology* 101: 1264, 1977.
- KLUVER H, BUCY PC: *Psychic blindness* and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *Amer J Physiol* 119: 352, 1937.
- KNOBIL E: On the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Recent Prog Horm Res* 30: 1, 1974.
- KNOBIL E, PLANT TM: Neuroendocrine control of gonadotropin secretion in the female rhesus monkey. *Frontiers in Neuroendocrinology* 5: 249, 1978.
- KREY LC, BUTLER WR, KNOBIL E: Surgical disconnection of the medial basal hypothalamus and pituitary function in the rhesus monkey. I Gonadotropin secretion. *Endocrinology* 96: 1073, 1975.
- LACHELIN GCL, YEN SSC, ALKSNE JF: Hormonal changes following hypophysectomy in humans. *Obst Gynec* 50: 333, 1977.
- MATSUO H, BABA Y, NAIR RH, ARIMURA A, SCHALLY AD: Structure of the porcine LH and FSH-releasing hormone. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Comm* 43: 1334, 1971.
- McCANN SM: Luteinizing-hormone-releasing hormone. *N Engl J Med* 296: 797, 1977.
- McCANN SM, TALEISNIK S, FRIEDMAN HM: LH-releasing activity in hypothalamic extracts. *Proc Soc Expo Biol Med* 104: 432, 1960.
- McCORMACK JT, PLANT TM, HESS DL, KNOBIL E: The effect of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH). Antiserum administration of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology* 100: 663, 1977.
- MOORE RY: Central neural control of circadian rhythms. *Frontiers in Neuroendocrinology* 5: 185, 1978.
- NEIL JD, PATTON JM, DAILEY RA, TSOU RC, TINDALL GT: Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in pituitary stalk blood of rhesus monkeys: relationship to level of LH release. *Endocrinology* 101: 430, 1977.
- NISWENDER GD, MONROE SE, PECKHAN WD: Radioimmunoassay to rhesus monkey LH with anti-ovine LH serum and ovine LH<sup>125</sup>I. *Endocrinology* 89: 1327, 1971.
- NORMAN RL, RESKO JA, SPIES HG: The anterior hypothalamus: how it affects gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology* 99: 59, 1976.
- PPAFF DW, GERLACH JL, McEWEN BS, FERIN M, CARMEL PW, ZIMMERMAN EA: Autoradiographic localization of hormone-concentrating cells in the brain of the female rhesus monkey. *J Com Neurol* 170: 279, 1976.
- PLANT TM, KREY LC, MOOSSY J, McCORMACK JT, HESS DL, KNOBIL E: The arcuate nucleus and the control of gonadotropin and prolactin secretion in the female rhesus monkey (*Macaca mullata*). *Endocrinology* 102: 52, 1978.
- POPA GT, FIELDING U: A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region. *J Anat* 65: 88, 1930.

- PORTER JC, SMITH KR: Collection of hypophysial stalk blood in rats. *Endocrinology* 81: 1182, 1967.
- RAISMAN G, BROWN-GRANT K: The *suprachiasmatic syndrome*: endocrine and behavioral abnormalities following lesions of the suprachiasmatic nuclei in the female rat. *Proc Roy Soc Lond (Biol)* 198: 297, 1977.
- REICHLIN S, SAPERSTEIN R, JACKSON IMD, BOYD AE, PATEL Y: Hypothalamic hormones. *Ann Rev Physiol* 38: 389, 1976.
- SCHARRER E, SCHARRER B: Sectors cells within the hypothalamus. *Res Publ Ass Res Nerv Ment Dis* 20: 170, 1940.
- SCHNEIDER HPG, McCANN SM: Estradiol and the neuroendocrine control of LH release in vitro. *Endocrinology*, 87, 1970.
- SILVERMAN AJ, ANTUNES JL, FERIN M, ZIMMERMAN EA: The distribution of luteinizing hormone-releasing hormone in the hypothalamus of the rhesus monkey. Light microscopic studies using immunoperoxidase technique. *Endocrinology* 101: 134, 1977.
- TANDLER J, GROSZ S: Untersuchungen an Shopzen. *Wien Klin Wochschr* 21: 277, 1908.

Pedido de separatas: *J. Lobo Antunes*  
514 Knicker Boaker Road  
Tenafly, New Jersey 07670  
U.S.A.