

A sazonalidade na reprodução dos mamíferos: uma revisão

Seasonality in mammalian reproduction: a review

Estacionalidad en la reproducción de mamíferos: una revisión

Recebido: 07/09/2020 | Revisado: 15/09/2020 | Aceito: 01/10/2020 | Publicado: 02/10/2020

Júlio César Oliveira Dias

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9356-4264>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais, Brasil

E-mail: julio.dias@ifnmg.edu.br

Cristina Mattos Veloso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5811-8819>

Universidade Federal de Viçosa, Brasil

E-mail: cristina.veloso@ufv.br

Resumo

Alguns fatores relacionados ao ambiente externo influenciam direta ou indiretamente os animais, fazendo com que eles apresentem características específicas em sua fisiologia reprodutiva. Dentre as variáveis ambientais, destaca-se o fotoperíodo diário, que permite classificar as espécies sazonais em animais de dia curto (pequenos ruminantes e bubalinos) e de dia longo (equinos). Assim, nessas espécies o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é modulado pela atuação da melatonina que é liberada em concentrações proporcionais a intensidade luminosa. A melatonina influencia a liberação direta do GnRH e indireta de gonadotrofinas (FSH e LH), assim como, influencia a gametogênese, síntese de hormônios sexuais e os comportamentos sexuais. O objetivo com essa revisão é abordar a influência do fotoperíodo na fisiologia reprodutiva, analisando os efeitos do ritmo circadiano e os aspectos fisiológicos da melatonina na regulação e modulação da reprodução animal.

Palavras-chave: Fotoperíodo; Gonadotrofinas; Melatonina; Ritmo circadiano.

Abstract

Some factors related to the external environment directly or indirectly influence the animals, causing them to exhibit specific characteristics in their reproductive physiology. Among the environmental variables, there is the daily photoperiod, which allows classifying the seasonal species in short- day animals (buffaloes and small ruminants) and long-day (horses). Thus, in

these species the functioning of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis is modulated by the action of melatonin that is released in concentrations proportional to light intensity. Melatonin influences the release direct of GnRH and indirect of gonadotropins (FSH and LH), as well as gametogenesis influence, the synthesis of sex hormones and sexual behavior. The aim of this review is to evaluate the influence of photoperiod on reproductive physiology, analyzing the effects of circadian rhythm and the physiological aspects of melatonin in the regulation and modulation of animal reproduction.

Keywords: Circadian rhythm; Gonadotropins; Melatonin; Photoperiod.

Resumen

Algunos factores relacionados con el medio externo influyen directa o indirectamente en los animales, provocando que tengan características específicas en su fisiología reproductiva. Entre las variables ambientales destaca el fotoperiodo diario, que permite clasificar las especies estacionales en animales de día corto (pequeños rumiantes y búfalos) y de día largo (equinos). Así, en estas especies, el funcionamiento del eje hipotalámico-pituitario-gonadal está modulado por la acción de la melatonina, que se libera en concentraciones proporcionales a la intensidad de la luz. La melatonina influye en la liberación directa de GnRH y gonadotropinas indirectas (FSH y LH), además de influir en la gametogénesis, la síntesis de hormonas sexuales y los comportamientos sexuales. El objetivo de esta revisión es abordar la influencia del fotoperíodo en la fisiología reproductiva, analizando los efectos del ritmo circadiano y los aspectos fisiológicos de la melatonina en la regulación y modulación de la reproducción animal.

Palabras clave: Fotoperiodo; Gonadotropinas; Melatonina; Ritmo circadiano.

1. Introdução

Os mamíferos desenvolveram diferentes estratégias fisiológicas que os permitem manifestar suas estações reprodutivas em períodos específicos do ano, possibilitando o nascimento de seus filhotes em épocas com maior disponibilidade de alimento e melhor adaptação à temperatura (Goldman, 2001; Smith, 2012). Dessa forma, as espécies que são influenciadas por variações ambientais sazonais apresentam durante o ano períodos que possibilitam, ou não, a reprodução, refletindo na gametogênese e manifestação de comportamentos reprodutivos.

O ciclo anual do fotoperíodo foi identificado como o fator determinante para esse fenômeno fisiológico, porém ele sofre influência de alguns fatores moduladores como, a

temperatura ambiental, o estado nutricional dos animais, as interações sociais, a data do parto e o período de lactação (Nagy, et al., 2000; Rosa & Bryant, 2003).

O estímulo fótico captado pela retina permite que, por meio do eixo retina-hipotálamo-pineal, seja ativada ou não a via biossintética do hormônio melatonina (Sousa, et al., 2008). Dentre as várias funções desse neurotransmissor, destaca-se a regulação, ainda não totalmente esclarecida do decapeptídeo, hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), o qual induz a liberação dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) (Frungeri, et al., 2005; Vanecek, 1998). Os neurônios que sintetizam e liberam o GnRH encontram-se no hipotálamo, porém estudos recentes evidenciam a participação de outras moléculas, como as kisspeptinas, na regulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (Berlinguer, et al., 2009).

A gametogênese e a síntese de hormônios sexuais que levam ao desenvolvimento de características fenotípicas e as manifestações sexuais secundárias são ativadas pelos hormônios FSH e LH (Tena-Sempere & Huhtaniemi, 2003). As espécies poliéstricas sazonais, como os pequenos ruminantes, bubalinos e equinos, são sensíveis ao fotoperíodo e os hormônios sexuais são sintetizados e liberados pela adenohipófise de acordo com as variações de luminosidade durante o ano (Bittman, et al., 1985; Malpaux, et al., 2001). Por outro lado, as espécies poliéstricas contínuas, como os bovinos, não são influenciadas pela luminosidade e a produção e secreção das gonadotrofinas ocorrem constantemente, de acordo com o período do ciclo estral.

Aquelas espécies em que a diminuição do fotoperíodo e o aumento da concentração de melatonina na corrente sanguínea estimulam as suas atividades reprodutivas são classificadas como espécies de dia curto, como as cabras e algumas raças de ovelha e búfalas. No entanto, espécies como a equina, que têm suas atividades reprodutivas estimuladas com o aumento da intensidade luminosa e, conseqüentemente, diminuição da concentração de melatonina, são chamadas de espécies de dia longo (Rosa & Bryant, 2003).

Assim, tem-se como objetivo com essa revisão abordar a influência do fotoperíodo na fisiologia reprodutiva, analisando os efeitos do ritmo circadiano e os aspectos fisiológicos da melatonina na regulação e modulação da reprodução animal.

2. Metodologia

Este trabalho é uma revisão da literatura voltada para o aspecto qualitativo (Pereira, et al., 2018), após a busca em base de dados científicas (Scientific Electronic Library Online (SciELO), Periódico Capes, PubMed e Google Scholar) e livros. As palavras-chaves foram pesquisadas individualmente e, ou, combinadas em português e inglês, e após a leitura dos

resumos e introduções foram selecionados os materiais que tinham como base o objetivo desta revisão após leitura.

3. Revisão de literatura

3.1 Influência do fotoperíodo na sazonalidade reprodutiva

Fotoperíodo é representado pelo comprimento de um dia e consiste no período de duração da luz em um determinado local, tendo relação direta com a latitude e estação do ano (Rocha, et al., 2011). Os animais que vivem sob grandes variações de fotoperíodo durante o ano podem apresentar sazonalidade nas suas funções fisiológicas, comportamentais e morfológicas (Malpaux, 2006).

Essa variação fotoperiódica anual é diretamente proporcional à latitude e altitude da região, e o aumento da sua amplitude influencia diretamente a reprodução dos animais sazonais (Rosa & Bryant, 2003). Dependendo da espécie e do seu tempo de gestação, os animais apresentam fases de atividade e quiescência reprodutiva, de forma alternada, durante o ano. Assim, quanto mais próximo à Linha do Equador, menor e menos definida será a estação reprodutiva (Malpaux, 2006).

Dentre outras condições ambientais variáveis que podem influenciar a estacionalidade reprodutiva dos animais, encontram-se a sazonalidade da alimentação e do clima, os quais possuem menores variações durante o ano em regiões com menores latitudes (Malpaux, 2006). O ciclo anual de chuva influencia diretamente na disponibilidade de alimento para a cria e a mãe lactante, enquanto a temperatura ambiental tem relação com a adaptação e sobrevivência do recém-nascido (Abecia, et al., 2012; Vanecek, 1998; Vivien-Roels & Pévet, 1983). No entanto, o comprimento da luminosidade diária é o agente sincronizante mais usado pelo organismo animal, pois, diferente das outras variáveis ambientais, ele é constante entre os anos (Karsch, et al., 1984; malpaux, 2006).

Os equinos são considerados reprodutores com atividade reprodutiva em “dias longos”, com início da estação reprodutiva na primavera, associada ao aumento da incidência da luz solar, disponibilidade de alimento e temperatura durante os dias (Nagy, et al., 2000). Por outro lado, os caprinos e algumas raças de ovinos e bubalinos são comumente classificados como reprodutores com atividade reprodutiva em “dias curtos”, pois iniciam a atividade sexual em resposta à diminuição da luminosidade diária (final do verão e início do outono) e entram em anestro reprodutivo no final do inverno (Vanecek, 1998; Rocha, et al., 2011; Abecia, et al.,

2012). Essas espécies são classificadas como poliéstricas estacionais ou sazonais, pois apresentam ciclos estrais consecutivos somente durante a estação reprodutiva das fêmeas. Da mesma forma, a estacionalidade reprodutiva é também evidente nos machos, os quais apresentam variação na quantidade e qualidade espermática (Ortavant, et al., 1988), porém sem prejuízos à eficiência reprodutiva durante o ano (Aguirre, et al., 2007)

Os pequenos ruminantes que possuem suas origens em regiões com latitudes entre 35 °N e 35 °S têm a tendência de se reproduzir em todas as épocas do ano, enquanto aquelas de locais com latitudes superiores a 35 °S/N possuem estação reprodutiva bem definida (Dyrmundsson, 1978; Avdi, et al., 2004; Malpaux, 2006). As raças de origem tropical e subtropical são consideradas não sazonais ou poliéstricas contínuas e utilizam as variáveis qualidade e disponibilidade de alimento como os direcionadores principais para a estação reprodutiva (Rosa & Bryant, 2003; Aguirre, et al., 2007; Arroyo, et al., 2007). Assim, quanto maior a latitude da região, maior a dependência do fotoperíodo e mais restrito o período de atividade reprodutiva.

Durante a estação reprodutiva de cabras e ovelhas, ocorrem mudanças no comportamento sexual, aumento da síntese dos hormônios FSH e LH, e ciclos estrais sucessivos. Nas fêmeas, ocorre a sucessão de intervalos regulares do comportamento estral e ovulação (17 a 21 dias), caso a prenhez não se desenvolva (Rosa & Bryant, 2003). A transição da fase de anestro para estação reprodutiva é gradual, com a ocorrência de pequenos ciclos reprodutivos, já que o primeiro corpo lúteo (CL) inicia seu regresso, geralmente, de forma prematura (5-6 dias) após sua formação. Algumas discrepâncias podem ocorrer no início e no final da estação sexual quando algumas ovulações não são acompanhadas do comportamento de estro (Ortavant, et al., 1988).

Convém lembrar que mesmo durante a fase de anestro, ocorrem crescimento e regressão folicular, além da produção dos hormônios hipofisários LH e FSH (Gordon, 1997). No entanto, enquanto não são observadas diferenças nas concentrações plasmáticas do FSH entre as estações reprodutivas (Walton, et al., 1977), na fase de anestro, a concentração da Progesterona (P4) permanece praticamente indetectáveis (I'ANSON & Legan, 1988). O mesmo ocorre com a frequência de liberação do LH, que na estação de anestro é menor que na estação reprodutiva (Thiéry & Martin, 1991).

As variações sazonais no comportamento e fisiologia do reprodutor ovino são menos pronunciadas que na ovelha, porém é possível observar alterações na atividade hormonal, espermatogênese e peso testicular (Lincoln & Davidson, 1977; Ortavant, et al., 1988). Foi observado em machos da raça Ile-de-France um aumento entre a estação de anestro e a estação reprodutiva de aproximadamente 67 % do peso testicular e de 1×10^9 para $4,8 \times 10^9$

espermatozoides/mL da produção espermática (Ortavant, et al., 1988). Lincoln & Davidson (1977) trabalhando com reprodutores da raça Soay observaram que o início do aumento das concentrações de LH e FSH acontece 2-4 semanas após a diminuição do fotoperíodo, seguido por aumento nas concentrações plasmáticas de testosterona e aumento do peso dos testículos.

A atividade sexual no reprodutor ovino é normalmente estimulada pelo fotoperíodo 1-1,5 meses antes que em ovelhas. Assim, quando o período cíclico das fêmeas se inicia, os machos já estabeleceram a atividade sexual. Essa sensibilidade diferenciada ao fotoperíodo é importante, pois enquanto as ovelhas em anestro ovulam dentro de poucos dias após o início da estimulação hormonal, os carneiros necessitam de cerca de 45 dias para estabelecer completamente a espermatogênese (Rosa & Bryant, 2003).

3.2 Ritmo circadiano e a reprodução em mamíferos

O ritmo circadiano é um ritmo biológico que persiste sob condições ambientes constantes (claro, escuro, temperatura) com um período de duração próximo de 24 h. Dessa forma, a persistência da ritmicidade mesmo em condições que não apresentam variação, demonstra que o ritmo biológico dos organismos é endógeno e geneticamente determinado, de forma independente do ambiente em que se encontram (Kennaway, 2005). No entanto, a ritmicidade biológica dos organismos possui grande relação com a ritmicidade do ambiente externo, uma vez que o ritmo circadiano pode ser ajustado pelo ambiente, agindo sincronicamente com o mesmo (Sousa, et al., 2008).

Nos mamíferos, o responsável por constituir os marcapassos geradores da ritmicidade circadiana é uma estrutura hipotalâmica denominada Núcleo Supraquiasmático (NSQ). Este relógio central ou biológico é uma concentração de neurônios pareados e células da glia no hipotálamo anterior, adjacentes ao quiasma óptico e divididos pelo terceiro ventrículo (Richter, et al., 2004; Kennaway, 2005).

Por meio do NSQ o ritmo circadiano regula vários processos biológicos e psicológicos do organismo, como digestão (Gauche, et al., 2006), estado de vigília e sono (Fernandes, 2006), renovação celular (Wardil, 2008), controle da temperatura (Fernandes, 2006), locomoção, ingestão de água (Stephan & Zucker, 1972), liberação de corticosterona (Moore & Eichler, 1972) e reprodução (Abecia, et al., 2012).

De acordo com o ciclo luz-escuro, a glândula pineal recebe sinais do sistema nervoso para sintetizar e liberar a melatonina (Clarke, et al., 2009), e assim, prepara os organismos, de forma fisiológica ou comportamental, para as mudanças ambientais externas que ocorrem

ciclicamente (Arendt, 1995; Marques & Menna-Barreto, 2003). Dentre as várias funções deste transdutor fotobiológico está a modulação, nas espécies sazonais, do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG) (Vanecek, 1998; Rocha, et al., 2011), ou seja, a regulação da fisiologia reprodutiva desses animais. Assim, a retirada ou denervação da glândula pineal provocam a perda da capacidade de responder às funções sazonais, embora as respostas aos ritmos circadianos continuem (Arendt, 1998; Vanecek, 1998).

Os mecanismos de ação da melatonina na reprodução de mamíferos ainda não estão totalmente esclarecidos. No entanto, sabe-se da sua influência na secreção de gonadotrofinas (FSH e LH), na atividade das gônadas (gametogênese e síntese de esteroides) e no comportamento sexual (Malpaux, et al., 2001; Clarke, et al., 2009).

3.3 Outros fatores que influenciam a sazonalidade reprodutiva

Além do fotoperíodo existem alguns fatores ambientais como, temperatura, nutrição, e interações sociais, que podem modular a estação reprodutiva dos animais (Nagy, et al., 2000; Rosa & Bryant, 2002).

As temperaturas ambientais máxima e mínima podem estar relacionadas com o início da atividade reprodutiva em éguas, como demonstrado por Guerin & Wang (1994), que observaram durante anos que a primeira ovulação acontecia imediatamente após as mesmas sequências de temperaturas máxima e mínima. Também foi observado que ovelhas mantidas sob baixas temperaturas durante o verão iniciaram a atividade reprodutiva mais cedo que aquelas mantidas em temperaturas ambientais típicas da estação (Godley, et al., 1966). Assim, em condições de mesmo fotoperíodo, nutrição e manejo, a temperatura ambiental tem um papel de inicializador do ritmo circadiano reprodutivo (Nagy, et al., 2000).

Enquanto nas regiões temperadas a estação reprodutiva tem como fator determinante o fotoperíodo e os outros fatores ambientais somente influenciam o início e a duração da estação reprodutiva, nas regiões tropicais a condição nutricional pode ser responsável por alguma aciclicidade sazonal (Rosa & Bryant, 2003). Independente se a espécie sofre influência do fotoperíodo ou não, a nutrição é um dos principais fatores que interfere diretamente ou indiretamente nas várias áreas da reprodução como, puberdade, gametogênese, esteroidogênese, taxa de ovulação, parto, intervalo de partos e sobrevivência embrionária (Robinson, 1996).

Nas espécies sazonais, de acordo com o período de gestação, a regulação da estação reprodutiva por meios da nutrição se faz com o objetivo dos seus filhotes nascerem em épocas

do ano com boa disponibilidade de alimento para eles e para suas mães que estarão em lactação. Porém, o importante não é somente a ingestão de energia, mas também a qualidade da proteína da dieta disponível (Van Niekerk & Van Niekerk, 1997). Assim, é possível que as datas de nascimentos de algumas espécies sofram variações naquelas regiões em que a precipitação pluvial é muito variável (Thimonier, et al., 1986).

Além desses fatores, podem-se destacar ainda a lactação e a baixa condição corporal da mãe que influencia negativamente o retorno da ciclicidade ovariana e o momento da primeira ovulação após anestro sazonal (Mallampati, et al., 1971; Bour, et al., 1985), e as relações de hierarquia e submissão entre e dentro do mesmo sexo no rebanho que podem influenciar as variáveis reprodutivas dos machos e fêmeas (Rosa & Bryant, 2002).

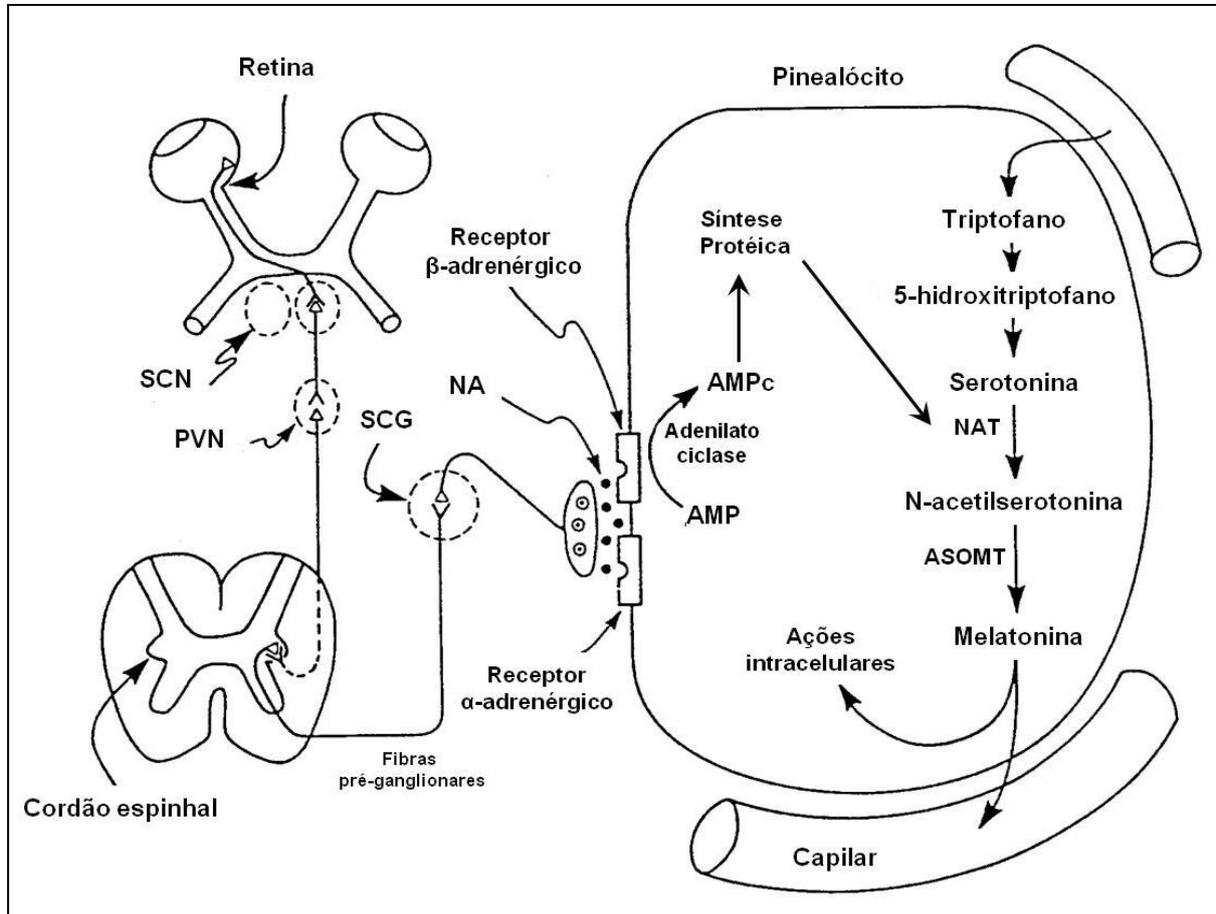
3.4 Síntese da melatonina

A melatonina, uma indolamina (N-acetil-5-metoxitriptamina) também conhecida como hormônio marcador de escuro, é sintetizada, principalmente, pela glândula pineal na ausência de sinais luminosos (Sousa, et al., 2008). Também pode ser sintetizada de forma rítmica diariamente pela retina (Tosini & Fukuhara, 2002), trato gastrointestinal (Messner, et al., 2001), células imunocompetentes (Pontes, et al., 2006), e ovário (Itoh, et al., 1999). No entanto, a produção extra-pineal tem ação autócrina ou parácrina, enquanto a maior concentração plasmática do hormônio se deve a síntese pela glândula pineal (Stefulj, et al., 2001).

No hipotálamo está localizado o Núcleo Supraquiasmático (NSQ), que recebe de forma rítmica e por meio dos neurotransmissores glutamato (Ding, et al., 1997) e PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating peptide*) (Hannibal, et al., 1997) os sinais captados pelos fotorreceptores da retina (Richter, et al., 2004). O sinal é primeiro convertido no núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo (Figura 1), segue para a parte torácica da medula espinhal e volta para o gânglio cervical superior (GCS) (Richter, et al., 2004). Assim, pode-se concluir que lesões no NSQ ocasionam o desaparecimento da maior parte da melatonina circulante no organismo.

Durante a fase de escuro, as fibras pós-ganglionares simpáticas do GCS liberam noradrenalina (NA) que interage com os receptores α_1 e β -adrenérgicos nas membranas celulares dos pinealócitos da glândula pineal, ativando a expressão gênica de enzimas e a via biossintética de melatonina (Figura 1) (Klein, et al., 1997; Sousa, et al., 2008). Esse hormônio é liberado em grandes quantidades no início da fase escura, sendo 100 vezes mais elevada do que durante o dia (Drijfhout, et al., 1996).

Figura 1. desenho esquemático da síntese de melatonina. SCN: núcleo hipotalâmico supraquiasmático; PVN: núcleo hipotalâmico paraventricular; SCG: gânglio cervical superior; NA: noradrenalina; NAT (ou AANAT): arilalkilamina-N-acetiltransferase; ASOMT: acetilserotonina O-metiltransferase.



Fonte: adaptado de Reiter (1994).

O aminoácido essencial triptofano é capturado na corrente sanguínea e por uma via bioquímica é transformado em melatonina. Primeiramente ele é hidroxilado pela triptofano-5-hidroxilase (T-5-H) a 5 hidroxitriptofano, descarboxilado pela 5-hidroxitriptofano descarboxilase (5-HDT) a 5-hidroxitriptamina (serotonina), acetilado pela arilalkilamina-N-acetiltransferase (AANAT ou NAT) a N-acetilserotonina e metilado a melatonina pela enzima citosólica hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT), atualmente chamada acetilserotonina O-metiltransferase (ASOMT) (Figura 1) (Simonneaux & Ribelayga, 2003; Reiter, et al., 2009).

3.5 Regulação, excreção, transporte e metabolismo da melatonina

A transformação de triptofano em serotonina ocorre tanto durante o dia quanto a noite.

No entanto, são encontradas maiores concentrações de serotonina na glândula pineal durante o dia que durante a noite, devido a alta transformação noturna da serotonina em melatonina (Malpaux, 2006). Essa biotransformação e, conseqüentemente, aumento da melatonina noturna é extinto ou substancialmente reduzido em animais mantidos em constante luz (Arendt, 1998; Vanecek, 1998).

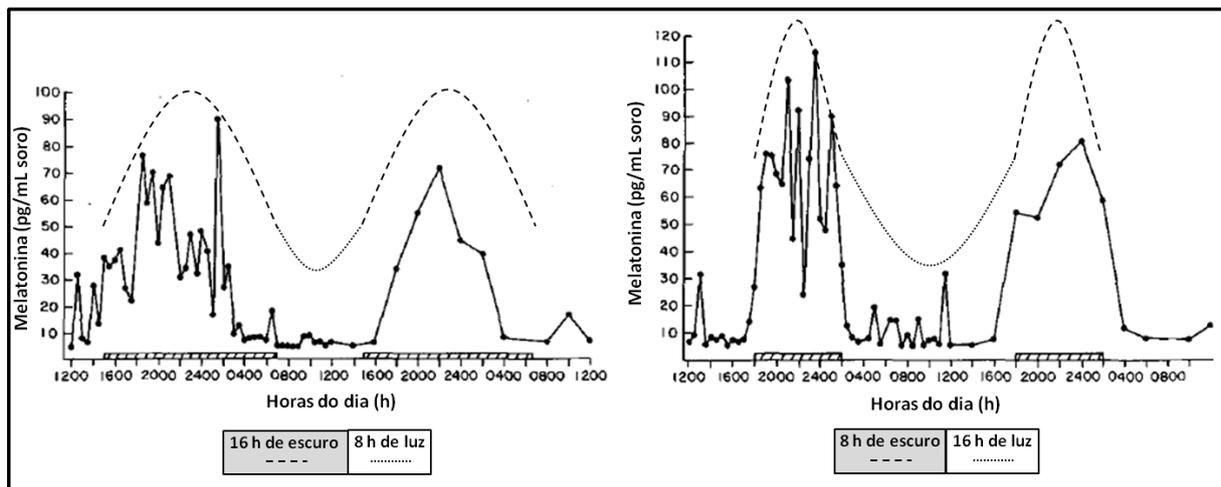
A NA age nos receptores α_1 e β -adrenérgicos na membrana plasmática dos pinealócitos (Figura 1) (Klein, 1985), porém a ativação dos receptores β -adrenérgicos parece ser o principal caminho pelo qual a NA estimula a biossíntese de melatonina durante a fase escura (Malpaux, 2006). Os efeitos da NA nos receptores β -adrenérgicos são mediados via a proteína G_s ligada ao GTP, levando a uma ativação da adenilato ciclase (AC), a qual aumenta até 10 vezes as concentrações do AMP cíclico (AMPC) (Strada, et al., 1972). O máximo aumento no AMPC é alcançado quando os receptores α_1 -adrenérgico são ativados no mesmo momento (Vanecek, et al., 1985). Estimulação dos receptores α_1 -adrenérgico sozinhos não tem efeito no acúmulo de AMPC, mas causa grande aumento na concentração intracelular de íons cálcio livre, Ca^{2+} , e ativação da proteína quinase C (Schomerus, et al., 1995).

Nos roedores, o AMPC ativa a proteína quinase dependente de AMPC, que se liga ao DNA para ativar a sua transcrição (Baler, et al., 1999), e induzir um grande aumento na expressão do mRNA AANAT (Gauer, et al., 1999). Na segunda metade da noite um mecanismo de feedback negativo é responsável pela diminuição na expressão do mRNA AANAT. Isso ocorre por meio da ativação, via AMPC, de elementos que desligam a transcrição de gene AANAT (Diaz, et al., 2003), e também, de mecanismos pós-transcrição de proteólise proteossomal que degradam a proteína AANAT (Gastel, et al., 1998). No entanto, essa proteólise permite uma mudança mais rápida da quantidade de proteína AANAT do que os processos de transcrição. Como consequência da exposição à luz, a síntese de melatonina diminui muito rapidamente porque a enzima é degradada com um intervalo de 3,5 minutos (Stehle, et al., 2001).

A natureza considerada cíclica da melatonina (Figura 2) com concentrações plasmáticas de melatonina baixas durante o dia e altas durante a noite (Illnerova, et al., 1984) e a ritmicidade da sua síntese são direcionadas, então, principalmente, pela atividade da enzima AANAT. A expressão gênica dessa enzima varia durante o dia, podendo aumentar de 30 a 70 vezes à noite, assim como sua atividade noturna (mais de 100 vezes), enquanto a enzima HIOMT aumenta somente 50% durante a noite. Assim, a enzima AANAT pode ser considerada um limitante ou regulador da velocidade de síntese da melatonina na glândula pineal (Klein, et al., 1997; malpaux, 2006). No entanto, a atividade da enzima HIOMT também é regulada para auxiliar

na modulação da secreção de melatonina, porém, diferentemente da AANAT, é em longo prazo (Simonneaux & Ribelayga, 2003). Esta regulação mais demorada é devido, em parte, pela alta estabilidade da proteína (meia vida > 24 horas) (Sugden, et al., 1987).

Figura 2. perfis de quarenta e oito horas de melatonina no soro de quatro bezerros que receberam 16E:8L, e 8E:16L.



Fonte: adaptado de Stanisiewski, et al. (1988).

Contudo é importante destacar que o perfil de secreção noturno entre as espécies é diferente (Malpaux, 2006). Nas ovelhas, por exemplo, as concentrações de melatonina alcançam um platô logo após o início da noite (10 a 30 minutos), permanecendo elevado durante toda a noite, e diminui logo antes ou próximo do início da luz do dia (Ravault & Chesneau, 1999). Ainda é possível a variabilidade da secreção entre animais da mesma espécie, e isto está relacionado ao tamanho da pineal e ao número de pinealócitos que a glândula contém, e não à atividade de suas enzimas nas vias biossintéticas (Gómez-Brunet, et al., 2002).

Devido à sua natureza lipofílica, a melatonina não é estocada e, logo após a síntese nos pinealócitos, é liberada sem nenhum mecanismo específico, podendo se difundir livremente pelas membranas celulares e atravessar facilmente a barreira hematocefálica (Vanecek, 1998; malpaux, 2006). Além disso, a maior parte da melatonina (60-80%) que circula na corrente sanguínea está ligada às proteínas plasmáticas albumina e α 1-glicoproteína ácida (Kennaway & Voultios, 2000). No entanto, a melatonina possui uma meia-vida curta (20 minutos na ovelha) (Zarazaga, et al., 1998), sendo metabolizada principalmente, pela enzima hepática melatonina 6-hidroxilase (Skene, et al., 2001).

3.6 Local de ação da melatonina no sistema nervoso central

A localização de todos os sítios de ação da melatonina é difícil, pois este hormônio influencia muitas funções fisiológicas (Arendt, 1995), além de existirem receptores de melatonina de alta afinidade em uma grande variedade de tecidos no corpo (Bitmman, 1993).

O desenvolvimento da sonda 2-(¹²⁵I)-iodomelatonina (¹²⁵I-melatonina), um agonista de alta afinidade, permitiu a identificação de possíveis alvos da melatonina dentro do eixo-hipotálamo-gonadal (HHG) (Bitmman, 1993; Morgan, et al., 1994; Masson-Pevet, et al., 1994). Entretanto, o número e a natureza das estruturas identificadas variam consideravelmente entre as espécies, e somente duas estruturas, a *pars tuberalis* (PT) da hipófise e, em menor grau, o NSQ, parecem apresentar receptores para melatonina em quase todas as espécies (Malpaux, 2006).

Todos os vasos sanguíneos que transportam hormônios, como por exemplo, o GnRH, do hipotálamo para a adenohipófise passam pela PT. Assim, como a PT está em uma posição anatômica primordial, ela poderia influenciar a função hipotalâmica-hipofisal, influenciando, por exemplo, na liberação de LH (Nakazawa, et al., 1991). No entanto, em ovelhas a liberação de melatonina diretamente na PT não modificou a secreção de LH, porém microimplantes de melatonina colocados no hipotálamo médio basal ou terceiro ventrículo estimulou a liberação de LH (Malpaux, et al., 1993 e 1997). Assim, o hipotálamo pode ser considerado um importante alvo para a transdução dos efeitos da melatonina no eixo neuroendócrino reprodutivo (Malpaux, 2006), ocorrendo na hipófise somente um efeito indireto.

3.7 Receptores de melatonina

A utilização da sonda ¹²⁵I-melatonina permitiu identificar não só os locais de ação da melatonina, mas também seus receptores. Inicialmente eles foram identificados como ML-1 e ML-2, baseando-se nas suas propriedades cinéticas e farmacológicas (Dubocovich, 1995).

O sítio ligante ML-1 representa os receptores de melatonina de alta afinidade e foi identificado como receptor acoplado à proteína G (G_i e G_q) (Morgan, et al., 1994). Posteriormente, foram identificados alguns subtipos dessa classe, mas somente dois, chamados de MT1 e MT2, foram encontrados em mamíferos (Malpaux, 2006), sendo o primeiro mais comum no hipotálamo e o segundo, na retina. Já o ligante ML-2 apresenta baixa afinidade pela melatonina (Dubocovich, 1988), e atualmente é denominado receptor de melatonina MT3, participando da proteção da célula contra estresse oxidativo (Nosjean, et al., 2001).

Os receptores de alta afinidade (subtipos MT1 e MT2) estão acoplados às proteínas G PTX-sensível (G_i) e PTX-insensíveis (G_q), e participam de diferentes ações de ativação e bloqueio celulares ainda não totalmente compreendidas (Brydon, et al., 1999). Ambos receptores estão acoplados à proteína $G_{\alpha i}$, a qual inibe a atividade da adenilato ciclase (AC), reduz a produção de AMPc e a ativação da proteína quinase A (PKA), e assim, diminui a reposta celular. Já a proteína $G_{\alpha q}$ e a subunidade $\beta\gamma$ da proteína $G_{\alpha i}$ são capazes de ativar a fosfolipase C (PLC), levando a um aumento de cálcio e de diacilglicerol (DAG), os quais desencadeiam respostas intracelulares como ativação de proteínas. A ativação dos receptores MT2 podem ainda, modular a concentração de monofosfato de guanosina (GMPc), e aumentar a atividade da proteína quinase C (PKC) por meio da possível estimulação da via PLC e DAG (Masana & Dubocovich, 2001).

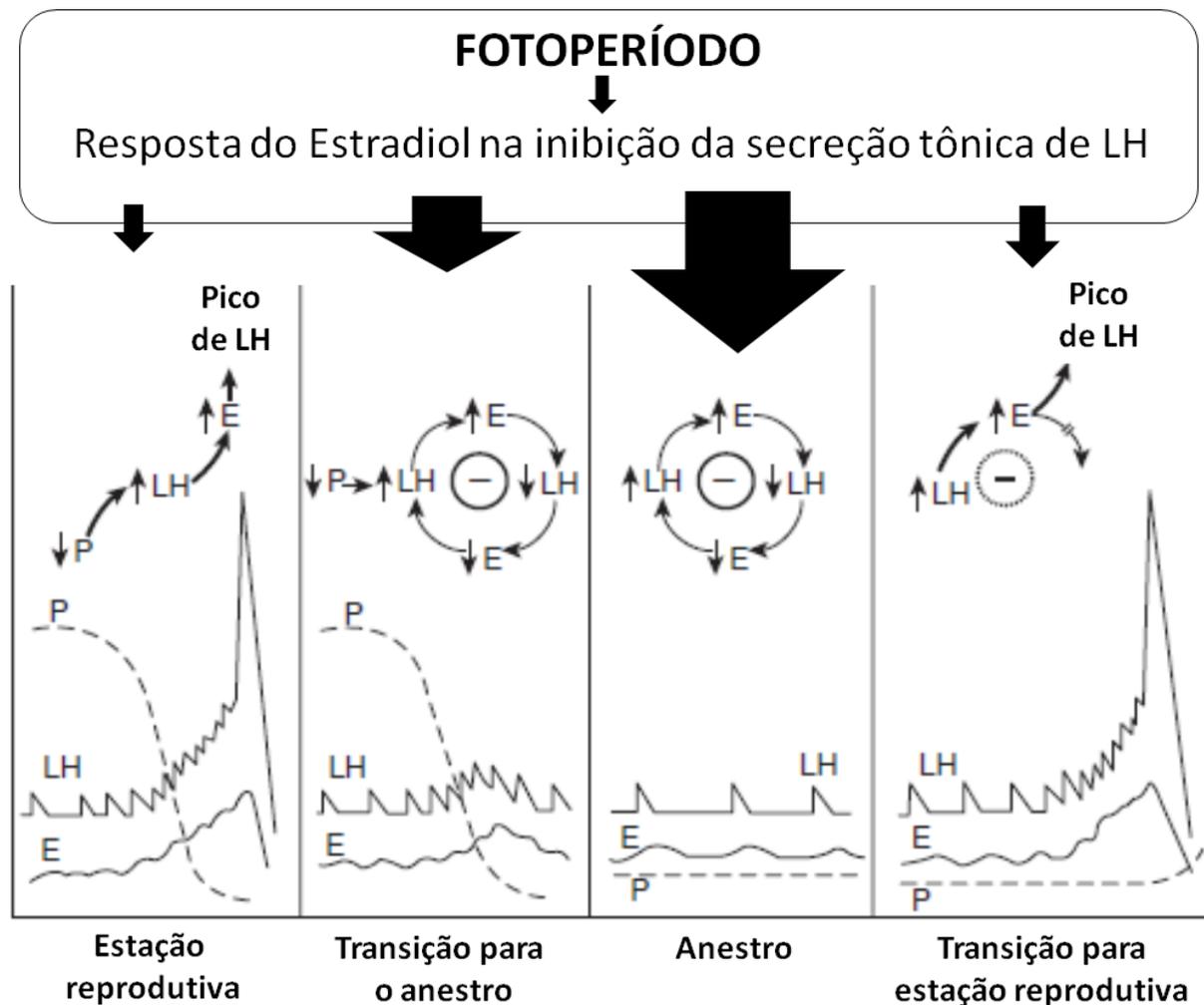
Muitos fatores podem influenciar a regulação dos receptores de melatonina, entre eles, o estágio de desenvolvimento do animal, o período do ano e a própria presença da melatonina (Malpaux, 2006). No entanto, em ovelhas acredita-se que ocorra somente a expressão do receptor MT1, sugerindo que este subtipo é o principal responsável pelo efeito sazonal da melatonina na reprodução nesta espécie (Migaud, et al., 2005).

3.8 Padrão de secreção do GnRH e gonadotrofinas na estação reprodutiva e no anestro

A fertilidade em mamíferos se inicia na puberdade e é regulada por meio de comunicações neurais e hormonais entre o cérebro, hipófise e gônadas. O hormônio GnRH, liberado pelo hipotálamo de forma pulsátil nas terminações nervosas da eminência média, chega à glândula hipofisária pelo do sistema porta hipofisário. Posteriormente, a adenohipófise direciona a síntese e secreção das gonadotrofinas, LH e FSH, que nas gônadas estimularão a esteroidogênese e gametogênese (Smith, et al., 2009; Tassigny & Colledge, 2010; Smith, 2012).

O padrão pulsátil da secreção de GnRH do cérebro determina o padrão de secreção de LH na hipófise, embora exista algum efeito modulatório dos esteroides sexuais promovendo maior controle nos gonadotrofos (Clarke & Cummins, 1984). A síntese e secreção de GnRH atinge o seu máximo no momento do feedback positivo do estrógeno que antecede o pico pré-ovulatório de LH durante a estação reprodutiva (Figura 3) (Clarke, 1993). Assim, a frequência dos pulsos de GnRH/LH é determinante na fisiologia reprodutiva, pois regula todo o desenvolvimento folicular no ciclo ovariano e condiciona várias características comportamentais.

Figura 3. modelo do controle da estação reprodutiva na ovelha. E: estradiol; LH: hormônio luteinizante; P: progesterona.



Fonte: adaptado de Karsch, et al. (1980).

A mudança da “estação de reprodução” para a “estação de anestro” está associada à uma forte mudança no sistema de neurosecreção hormonal, com a interrupção da secreção pulsátil de GnRH (Barrell, et al., 1992; Robinson, et al., 1985). As secreções de gonadotrofinas continuam ocorrendo, e, portanto, as ondas foliculares não são interrompidas apresentando períodos de crescimento e regressão folicular nos ovários (Souza, et al., 1997). No entanto, a baixa frequência de pulsos de GnRH e LH não é capaz de manter o desenvolvimento folicular final e produzir a concentração de estrógeno necessária que induza a onda preovulatória de LH. Esse mecanismo é induzido pelo período de feedback negativo do estrógeno (Figura 3) (Legan, et al., 1977; Karsch, et al., 1980), podendo ser observadas concentrações reduzidas de progesterona (P_4), uma vez que não há ovulação e formação de corpo lúteo (Souza, et al., 1997).

Durante a fase de estação reprodutiva, a P_4 é o principal inibidor da frequência pulsátil de GnRH, sendo por isso que na sua ausência é possível ocorrer a onda preovulatória de LH.

Na transição para o anestro, a ativação do sistema neural inibitório pelos longos dias do fotoperíodo permite que o estradiol se torne o principal esteroide que faz feedback negativo, controlando a frequência pulsátil de GnRH. Após a regressão do último corpo lúteo da estação reprodutiva, a frequência pulsátil de GnRH e LH não ocorre. Sem o aumento da secreção de LH, não há o crescimento final dos folículos das ondas foliculares, e assim, também não há o aumento do estradiol pré-ovulatório que iria induzir o pico de LH e comportamento de estro (Figura 3) (Goodman & Inskeep, 2006).

No outono, com a diminuição do fotoperíodo e aumento da síntese de melatonina a atividade do sistema neural inibitório diminui. Desse modo, na ausência de P₄, a secreção pulsátil de LH aumenta e estimula um aumento do estradiol, o qual desencadeia o pico de LH, e a primeira ovulação da estação reprodutiva acontece (Figura 3) (Goodman & Inskeep, 2006)

Assim, a ação negativa do estradiol na secreção de LH ocorre por meio da redução na secreção pulsátil de GnRH ao invés de uma maior diminuição da resposta da hipófise ao GnRH (Karsch, et al., 1987, 1993; Barrel, et al., 1992). No entanto, os mecanismos nas diferentes espécies sazonais pelos quais as mudanças no fotoperíodo induzem diferentes respostas no sistema de neurosecreção do GnRH com o mesmo padrão de secreção de estradiol continuam a ser estudados (Rosa & Bryant, 2003).

3.9 Interneurônios como aferentes ao GnRH

Os neurônios de mamíferos que sintetizam GnRH parecem não ter receptores para esteroides (Herbison, 1995), mas sabe-se que existem vários neurônios aferentes para os neurônios GnRH que têm o potencial de receber e transmitir os sinais dos esteroides (Tilbrook & Clarke, 2001). Dessa forma, a sazonalidade reprodutiva pode não ser devido a ações e alterações diretas nos neurônios de GnRH, apesar dos estudos de Xiong, et al. (1997) terem evidenciado que o fotoperíodo pode induzir alterações morfológicas nos corpos celulares dos neurônios de GnRH.

Os efeitos fotoperiódicos da melatonina na síntese de GnRH são modulados pelo feedback esteroidal e mediados por uma rede hipotalâmica que possui diferentes neurotransmissores, os quais fazem sinapse e regulam os neurônios que sintetizam o GnRH (Malpaux, 2006).

Esses interneurônios que sintetizam neurotransmissores estão localizados em diferentes núcleos hipotalâmicos por motivos e funções ainda não totalmente esclarecidas. Na ovelha, foi descrito a presença de mRNA de MT1 na área pré-mamilar, onde se localizam o núcleo

arqueado caudal, a divisão ventral do núcleo pré-mamilar e o núcleo ventral tuberomamilar (Sliwowska, et al., 2004).

Os interneurônios dopaminérgicos (DA) estão envolvidos em efeitos inibitórios da liberação de GnRH durante a fase de anestro em ovelhas (Thiéry, et al., 1995). O neurotransmissor “dopamina” é derivado da tirosina pela ação das enzimas tirosina hidroxilase (TH) e L-aminoácido aromático descarboxilase (Standaert & Galanter, 2009). A eminência média apresenta grande quantidade de terminais DA, os quais formam contatos sinápticos com os neurônios que secretam GnRH (Tillet, 1995). Nesses terminais, a melatonina inibe a atividade da TH, diminuindo a concentração desse neurotransmissor inibitório (Viguié, et al., 1996). Assim, a estimulação da secreção de LH pela administração de melatonina causa uma redução paralela na atividade da TH, o que sugere fortemente que o efeito do fotoperíodo na atividade dessa enzima é mediado pela melatonina (Viguié, et al., 1997).

A serotonina é outro neurotransmissor que também está envolvido na inibição da secreção do LH em ovelhas (Malpaux, 2006), porém, tem uma função particular na refratariedade à dias curtos (Whisnant & Goodman, 1990). Esse fenômeno ocorre em ovelhas que tenham sido expostas continuamente à dias curtos por no mínimo 150 dias, mostrando uma diminuição na secreção de LH, embora elas ainda estejam expostas ao comprimento de dia estimulatório. Assim, inicia-se o *timing* para cessar a estação reprodutiva, em fotoperíodo natural (Robinson & Karsch, 1984).

Ainda existem outros neurotransmissores que podem ser reguladores da secreção de GnRH, como os peptídeos opióides endógenos (Tortonese, 1999) e os neuropeptídeos Y (Dobbins, et al., 2004). Por outro lado, o glutamato e o aspartato são considerados aminoácidos excitatórios, ou seja, induzem a liberação de GnRH/LH (Brann & Maresh, 1994).

O momento da secreção e a concentração dos neurotransmissores excitatórios ou inibitórios são regulados internamente pelo fotoperíodo e substâncias endógenas, como os hormônios sexuais. Desta forma, a presença ou ausência da melatonina poderia acarretar na utilização de vários fenótipos neuronais pelo organismo, determinando o perfil secretório dos neurônios sintetizadores de GnRH (Malpaux, 2006).

3.10 Secreção de melatonina e liberação de GnRH/LH sob influência de esteroides gonadais na ovelha

Uma importante função dos esteroides gonadais é a sua interação com a melatonina e a regulação da estação reprodutiva nos animais sazonais. Existem fortes evidências que a

melatonina atua na área pré-mamilar para controlar mudanças no feedback negativo do estradiol na transição da estação de anestro para estro (Malpaux, et al., 1998). Porém o mecanismo exato pelo qual esses hormônios alteram a função hipotalâmica e sexual dos animais, com o circuito neural sendo ligado (fase de estro) e desligado (fase de anestro), periodicamente, ainda não está esclarecido (Goodman & Inskeep, 2006).

O modelo proposto para explicar esse mecanismo fisiológico é baseado na observação dos efeitos causados pelo anestésico pentobarbital, o qual aumenta a frequência de pulsos de LH durante o anestro, mas não durante a estação reprodutiva (Goodman & Meyer, 1984). Essa substância diminui a atividade neuronal (Barker & Ransom, 1978), sugerindo que durante o anestro, a frequência pulsátil de LH é realizada sob controle de uma série de neurônios inibitórios. Logo, ao diminuir a atividade desses neurônios, o pentobarbital permite o aumento da secreção pulsátil de LH (Goodman & Inskeep, 2006).

A partir dessa observação foi criada a proposta de que os longos dias no anestro pode ativar uma série de neurônios sensitivos ao estradiol, os quais inibem a geração de pulsos de GnRH. Assim, o estradiol suprime a frequência de pulsos de GnRH pelo aumento da atividade desses neurônios. No entanto, a ação do estradiol é possível somente na fase de anestro, quando os neurônios sensitivos estão ativos. Durante a estação reprodutiva, o sistema está inativo para que o estradiol não possa inibir a frequência pulsátil de GnRH, e a progesterona se torna o principal regulador da secreção pulsátil de GnRH (Goodman & Inskeep, 2006).

O grupo de neurônios DA (A15) agrupados na base do cérebro, posterior ao quiasma óptico, é estimulado pelo estradiol (Gayrard, et al., 1994; Lehman, et al., 1996) e necessário para o feedback negativo deste hormônio sexual durante o anestro (Havern, et al., 1994). Existem evidências tanto anatômicas (Gayrard, et al., 1995) quanto farmacológicas (Bertrand, et al., 1998) que os neurônios A15 projetam-se caudalmente para o hipotálamo mediobasal e a eminência média (Thiéry & Martin, 1991), onde eles inibem a frequência pulsátil de GnRH (Goodman & Inskeep, 2006). No entanto, os neurônios A15 não possuem receptores para estradiol (ER α ou ER β) (Lehman & Karsch, 1993), e, portanto, sugere-se que tenham neurônios aferentes responsivos ao estradiol (Goodman & Inskeep, 2006).

Alguns trabalhos mostraram possíveis neurônios sensíveis ao estradiol nas áreas pré-óptica ventromedial (VmPOA) (Stefanovic, et al., 2000) e retroquiasmática (Gallegos-Sánchez, et al., 1997), contendo ER α e projetando prolongamentos neuronais para os A15. A administração local de estradiol em ambas as áreas inibe a frequência pulsátil de LH via um sistema DA no anestro, porém não na estação reprodutiva (Gallegos-Sánchez, et al., 1997; Hardy, et al., 2003). Os tipos de neurotransmissores que participam dessa sinapse inibitória

ainda precisam ser investigados, mas há dados preliminares que fazem supor serem o óxido nítrico (McManus, et al., 2004) e o GABA (Bogusz, et al., 2008).

3.11 A atuação da melatonina nos ovários

A ação da melatonina na fisiologia ovariana pode ser analisada por dois aspectos. De forma indireta, a melatonina influencia na secreção de GnRH/FSH/LH, os quais terão a função de regular a esteroidogênese e gametogênese (Smith, et al., 2009; Tassigny & Colledge, 2010; Smith, 2012). No entanto, esse hormônio também pode atuar diretamente nas células ovarianas regulando o crescimento e a atresia folicular, além da esteroidogênese, maturação celular, ovulação e desenvolvimento embrionário (Nakamura, et al., 2003; Soares Junior, et al., 2003; Tanavde & Maitra, 2003; Kang, et al., 2009). Isso foi confirmado por trabalhos que relataram a presença de receptores para melatonina nos folículos ovarianos (Lee, et al., 2001; Soares Junior, et al., 2003).

A utilização de melatonina exógena em camundongas permitiu maior proteção contra atresia folicular em estágios iniciais de desenvolvimento diante da radiação (Kim & Lee, 2000). Já nos folículos que apresentam antro, foi observada a presença de melatonina no fluido folicular de folículos pré-ovulatórios em concentrações superiores às concentrações séricas (Rönnberg, et al., 1990). Quando as concentrações de melatonina no fluido folicular foram comparadas a partir de amostras coletadas durante período de luz (verão) e período de escuro (inverno), foi observado um ligeiro aumento nas amostras do período de escuro. No entanto, não houve correlação entre as concentrações de melatonina e o volume de líquido folicular, nem entre concentração de melatonina e de estradiol, progesterona, testosterona e prolactina plasmática (Brzezinski, et al., 1987; Rönnberg, et al., 1990).

Acreditava-se que a origem da melatonina no fluido folicular era exclusivamente resultado da sua absorção da circulação sanguínea (Tamura, et al., 2009), porém, atualmente, sabe-se que o próprio ovário auxilia na síntese da melatonina (Rocha, et al., 2011). Como a enzima considerada limitante na síntese de melatonina (Johnston, et al., 2004; Liu & Borjigin, 2005), ASOMT, foi identificada nas células do *cumulus* dos folículos bovino, sugere-se que essas células são capazes de produzir melatonina (Salhab, et al., 2013), sendo pouco provável que isto seja uma característica unicamente desta espécie. Isso auxilia, na confirmação de que a melatonina do fluido folicular é derivada de mais de um único local (local e sistêmico) (Reiter, et al., 2013).

Como em outros órgãos, algumas ações da melatonina no ovário dependem dos

receptores convencionais de membrana (MT1 e MT2) e, possivelmente, de receptores nucleares da superfamília RZR/ROR, embora os dados sejam escassos. Esses receptores de membrana foram especificamente localizados na granulosa e células luteais no ser humano (Niles, et al., 1999; Ekmekcioglu, 2006) e nas células foliculares antrais e do corpo lúteo do rato (Soares Junior, et al., 2003). Além dessas ações mediadas por receptores, a melatonina influencia a fisiologia ovariana pela estimulação de enzimas antioxidantes que eliminam radicais livres (Tan, et al., 2007; Reiter, et al., 2009; Tamura, et al., 2012).

Analisando o fluido folicular em seres humanos, as concentrações de melatonina foram duas vezes maiores em grandes folículos imediatamente antes da ovulação, em comparação com aqueles em folículos antrais pequenos, imaturos (Nakamura, et al., 2003). Os autores sugeriram que as elevadas concentrações de melatonina e seus metabólitos poderiam agir como antioxidantes potentes no fluido folicular no momento da ovulação. Isto é porque o processo ovulatório tem sido comparado com a inflamação, que está associada com a produção elevada de radicais livres (Espey, 1994).

Os processos inflamatórios, como identificados no ovário no momento da ovulação, incluem o aumento da síntese de prostaglandinas e citocinas, aumento da ativação de enzimas proteolíticas e elevada permeabilidade capilar, características que estão associados com uma elevada produção de espécies reativas de oxigênio prejudiciais (ROS) (Brannstrom & Enskog, 2002; Richards, 2005). Além disso, os macrófagos, leucócitos e células endoteliais vasculares, os quais estão na vizinhança de folículos grandes (Brannstrom & Norman, 1993) contribuem para a síntese de radicais livres, no momento da ruptura do folículo. Assim, nas células da teca, células da granulosa e no fluido folicular, a melatonina estimularia enzimas, como, a superóxido dismutase (SOD), glutatona-peroxidase (GPx) e catalase (CAT), que metabolizam os radicais livres para produtos menos tóxicos. Desse modo, a melatonina protegeria o oócito do dano oxidativo durante a sua liberação do ovário, assegurando assim um embrião e feto saudáveis (Rocha, et al., 2011; Reiter, et al., 2013; Tamura, et al., 2013).

A influência da melatonina na esteroidogênese é relatada, principalmente, na produção de Progesterona (P_4) nas células da granulosa de ratas (Fiske, et al., 1984), vacas (Webley & Luck, 1986) e ovelhas (Baratta & Tamanini, 1992), e também de outros esteroides sexuais. O aumento da concentração de P_4 no folículo pré-ovulatório pode estar envolvido no processo de ovulação e luteinização folicular (Nakamura, et al., 2003). Além disso, em humanos já foi relatado que a melatonina pode agir na produção de P_4 em células luteínicas (Yie, et al., 1995), por meio do aumento da expressão de receptores para LH nestas células (Woo, et al., 2001).

A melatonina pode levar as células da granulosa a expressarem mRNA de receptores

para LH nessas células, influenciando na resposta folicular à esse hormônio (Woo, et al., 2001). Também podem estimular essas células a sintetizar o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e o fator de crescimento transformador β (TGF- β), que são fatores de crescimento mitógeno, e assim, aumentar o desenvolvimento folicular (Schaeffer & Sirotkin, 1997). Ela também possui ações antiapoptóticas, aumentando a expressão dos membros da família Bcl2 que são importantes para regular a degradação atresica dos folículos antrais (Ratts, et al., 1995; Hsu, et al., 1996;), e diminuindo a ação das Caspases, como a *Casp3*, que influenciam na atresia folicular (Guha, et al., 2007).

Dentre as funções da melatonina na reprodução, existem ainda a sua possível atuação na maturação oocitária final e no desenvolvimento embrionário. A suplementação dos meios de produção de embriões *in vitro* (PIV) com melatonina, em suínos, permitiu maior percentual de maturação oocitária (Kang, et al., 2009), e em roedores, maior desenvolvimento de embriões (Ishizuka, et al., 2000). Esse fato pode ocorrer devido a possível aceleração da maturação conduzida pelo hormônio indutor de maturação (MIH) (Chattoraj, et al., 2005).

4. Considerações Finais

O fotoperíodo é uma variável ambiental de grande importância na fisiologia reprodutiva e o seu correto controle pode permitir ganhos na produção animal. Outros fatores, como a nutrição, temperaturas e interações sociais são considerados apenas como moduladores da reprodução. Dessa forma, é possível utilizar as espécies sazonais de interesse zootécnico em programas de iluminação artificial, permitindo um manejo reprodutivo que leve a uma produção de produtos de origem animal dessas espécies sem periodicidade anual.

Os autores do trabalho sugerem que em revisões posteriores a fisiologia da reprodução dos animais selvagens que também estão sob influência da estacionalidade sejam abordados e comparados aos animais domésticos.

Referências

Abecia, J. A., Forcada, F., & González-Bulnes, A. (2012). Hormonal control of reproduction in small ruminants. *Animal Reproduction Science*, 130 (3-4), 173-179.

Aguirre, V., Orihuela, A., & Vazquez, R. (2007). Effect of semen collection frequency on seasonal variation in sexual behaviour, testosterone, testicular size and semen characteristics of

tropical hair sheep (*Ovis aries*). *Tropical Animal Health and Production*, 39(4), 271-277, 2007.

Arendt, J. (1995). Melatonin and the mammalian pineal gland. London/UK: Chapman & Hall.

Arendt, J. (1998). Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Reviews of Reproduction*, 3(1), 13-22.

Arroyo, L. J., Gallegos-Sánchez, J., Villa-Godoy, A., Berruecos, J. M., Perera, G., & Valencia, J. (2007). Reproductive activity of Pelibuey and Suffolk ewes at 19° north latitude. *Animal Reproduction Science*, 102(2), 24-30.

Avdi, M., Banos, G., Stefos, K., & Chemineau, P. (2004). Seasonal variation in testicular volume and sexual behavior of Chios and Serres rams. *Theriogenology*, 62(1-2), 275-282.

Baler, R., Covington, S., & Klein, D. C. (1999). Rat arylalkylamine N-acetyltransferase gene: upstream and intronic components of a bipartite promoter. *Biology of the Cell*, 91, 699-705.

Baratta, M., & Tamanini, C. (1992). Effect of melatonin on the in vitro secretion of progesterone and estradiol 17 β by ovine granulosa cells. *Acta Endocrinologica*, 127(4), 366-370.

Barker, J. L., & Ransom, B. R. (1978). Pentobarbitone pharmacology of mammalian central neurones grown in tissue culture. *The Journal of Physiology*, 280, 355-372.

Barrell, G. K., Moenter, S. M., Caraty, A., & Karsch, F. J. (1992). Seasonal changes of gonadotrophin-releasing hormone secretion in the ewe. *Biology of Reproduction*, 46, 1130-1135.

Berlinguer, F.; Leoni, G. G.; Succu, S.; Spezzigu, A.; Madeddu, M.; Satta, V.; Bebbere, D.; Contreras-Solis, I.; Gonzalez-Bulnes, A.; Naitana, S. (2009). Exogenous melatonin positively influences follicular dynamics, oocyte developmental competence and blastocyst output in a goat model. *Journal of Pineal Research*, 46(4), 383-391.

Bertrand, F.; Vigiúé, C.; Picard, S.; Malpoux, B. (1998). Median eminence dopaminergic

activation is critical for the early long-day inhibition of luteinizing hormone secretion in the ewe. *Endocrinology*, 139(12), 5094–5102.

Bittman, E. L., Kaynard, A. H., Olster, D. H., Robinson, J. E., Yellon, S. M.; Karsch, F. J. (1985). Pineal melatonin mediates photoperiodic control of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe. *Neuroendocrinology*, 40, 409-418.

Bittman, E. L. (1993). The sites and consequences of melatonin binding in mammals. *American Zoologist*, 33, 200–211.

Bogusz, A. L., Hardy, S. L., Lehman, M. N., Connors, J. M., Hileman, S. M., Sliwowska, J. H.; Billings, H. J., Mcmanus, C. J., Valent, M., Singh, S. R., Nestor, C. C.; Coolen, L. M.; Goodman, R. L. (2008). Evidence that γ -aminobutyric acid is part of the neural circuit mediating estradiol negative feedback in anestrus ewes. *Endocrinology*, 149(6), 2762-2772.

Bour, B., Palmer, E., Driancourt, M. A. (1985). Stimulation of ovarian activity in the pony mare during winter anoestrus. In: Ellendorff, F. & Elsaesser, F. (Ed.). *Endocrine causes of seasonal and lactational anestrus in farm animals* (pp.85-97). Dordrecht: Martinus Nijhoff Publisher.

Brann, D. W., & Maresh, V. B. (1994). Excitatory amino acids: function and significance in reproduction and neuroendocrine regulation. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 15(1), 3–49.

Brannstrom, M.; Enskog, A. (2002). Leukocyte networks and ovulation. *Journal of Reproductive Immunology*, 57, 47-60.

Brannstrom, M., & Norman, R. J. (1993). Involvement of leukocytes and cytokines in the ovulatory process and corpus luteum function. *Human Reproduction*, 8(10), 1762-1775.

Brzezinski, A., Seibel, M. M., Lynch, H. J., Deng, M. H., & Wurtman, R. J. (1987). Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64, 865–867.

Brydon, L., Roka, F., Petit, L., Coppet, P., Tissot, M., Barrett, P., Morgan, P. J.; Nanoff, C.; Strosberg, A. D.; Jockers, R. (1999). Dual signaling of human Mel1a melatonin receptors via

Gi2 , Gi3, and Gq/11 Proteins. *Molecular Endocrinology*, 13(12), 2025–2038.

Chattoraj, A., Bhattacharyya, S.; Basu, D.; Bhattacharya, S.; Bhattacharya, S.; Maitra, S. K. (2005). Melatonin accelerates maturation inducing hormone (MIH): induced oocyte maturation in carps. *General and Comparative Endocrinology*, 140, 145–55.

Clarke, I. J., & Cummins, J. T. (1984). Direct pituitary effects of estrogen and progesterone on gonadotropin secretion in the ovariectomized ewe. *Neuroendocrinology*, 39(3), 267-274.

Clarke, I. J. (1993). Variable patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion during the estrogen-induced luteinizing hormone surge in ovariectomized ewes. *Endocrinology*, 133(4), 1624-1632.

Clarke, I. J., Smith, J. T., Caraty, A., Goodman, R. L., & Lehman, M. N. (2009). Kisspetin and seasonality in sheep. *Peptides*, 30, 154-163.

Diaz, E., Garidou, M. L., Dardente, H., Salingre, A., Pévet, P.; Simonneaux, V. (2003). Expression and regulation of Icer mRNA in the Syrian hamster pineal gland. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 112, 163–169.

Ding, J. M., Faiman, L. E., Hurst, W. J., Kuriashkina, L. R., Gillette, M. U. (1997). Resetting the biological clock: mediation of nocturnal CREB phosphorylation via light, glutamate, and nitric oxide. *The Journal of Neuroscience*, 17(2), 667–675.

Dobbins, A., Lubbers, L. S., Jackson, G. L., Kuehl, D. E., Hileman, S. M. (2004). Neuropeptide Y gene expression in male sheep: influence of photoperiod and testosterone. *Neuroendocrinology*, 79, 82–89.

Drijfhout, W. J., Van Der Linde, A. G., Kooi, S. E., Grol, C. J., Westerink, B. H. C. (1996). Norepinephrine release in the rat pineal gland: the input from the biological clock measured by in vivo microdialysis. *Journal of Neurochemistry*, 66, 748–755.

Dubocovich, M. L. (1988). Pharmacology and function of melatonin receptors. *The FASEB Journal*, 2, 2765–2773.

Dubocovich, M. L. (1995). Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends in Pharmacological Sciences*, 16, 50–56.

Dyrmundsson, Ó. R. (1978). Studies on the breeding season of Icelandic ewes and ewes lambs. *Journal of Agricultural Science*, 90, 275-281.

Ekmekcioglu, C. (2006). Melatonin receptors in humans: Biological role and clinical relevance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 60, 97–108.

Espey, L. L. (1994). Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction. *Biology of Reproduction*, 50, 233–238.

Fernandes, R. M. F. (2006). O sono normal. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 39(2), 157-168.

Fiske, V. M., Parker, K. L., Ulmer, R. A., Ow, C. H.; Aziz, N. (1984). Effect of melatonin alone or in combination with human chorionic gonadotropin or ovine luteinizing hormone on the in vitro secretion of estrogens or progesterone by granulosa cells of rats. *Endocrinology*, 114(2), 407–410.

Frungieri, M. B., Mayerhofer, A., Zitta, K., Pigataro, O. P., Calandra, R. S., Gonzalez-Calvar, S. I. (2005). Direct Effect of Melatonin on Syrian hamster testes: melatonin subtype 1a receptors, inhibition of androgen production, and interaction with the local corticotropin-releasing hormone system. *Endocrinology*, 146(3), 1541–1552.

Gallegos-Sánchez, J., Delaleu, B., Caraty, A., Malpoux, B., Thiery, J. C. (1997). Estradiol acts locally within the retrochiasmatic area to inhibit pulsatile luteinizing-hormone release in the female sheep during anestrus. *Biology of Reproduction*, 56, 1544–1549.

Gastel, J. A., Roseboom, P. H., Rinaldi, P. A., Weller, J. L. Klein, D. C. (1998). Melatonin production: proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyltransferase regulation melatonin production: proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyltransferase regulation. *Science*, 279, 1358–1360.

Gauche, H., Calvo, M. C. M., Assis, M. A. A. de (2006). Ritmos circadianos de consumo alimentar nos lanches e refeições de adultos: aplicação do semanário alimentar. *Brazilian Journal of Nutrition*, 19(2), 177-185.

Gauer, F., Poirel, V. J., Garidou, M. L., Simonneaux, V.; Pevet, P. (1999). Molecular cloning of the arylalkylamine- N -acetyltransferase and daily variations of its mRNA expression in the Syrian hamster pineal gland. *Molecular Brain Research*, 7, 87–95.

Gayrard, V., Malpaux, B., Tillet, Y.; Thiery, J. C. (1994). Estradiol increases tyrosine hydroxylase activity of the A15 nucleus dopaminergic neurons during long days in the ewe. *Biology of Reproduction*, 50, 1168–1177.

Gayrard, V., Thiéry, J. C., Thibault, J., Tillet, Y. (1995). Efferent projections from the retrochiasmatic area to the median eminence and to the pars nervosa of the hypophysis with special reference to the A15 dopaminergic cell group in the sheep. *Cell and Tissue Research*, 281, 561–567.

Godley, W. C., Wilson, R. L., Hurs, V. (1966). Effect of Controlled Environment on the Reproductive Performance of Ewes. *Journal of Animal Science*, 25(1), 212-216.

Goldman, B. D. (2001). Mammalian Photoperiodic System: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *Journal of Biological Rhythms*, 16(4), 283–301.

Gómez-Brunet, A. G., Malpaux, B., Daveau, A., Taragnat, C.; Chemineau P. (2002). Genetic variability in melatonin secretion originates in the number of pinealocytes in sheep. *Journal of Endocrinology*, 172(2), 397–404.

Goodman, R. L., Meyer, S. L. (1984). Effects of pentobarbital secretion luteinizing anesthesia evidence hormone on tonic for active luteinizing inhibition hormone of in the ewe: in anestrus. *Biology of Reproduction*, 30, 374–381.

Goodman, R. L., Inskip, E. K. (2006). Neuroendocrine Control of the Ovarian Cycle of the Sheep. In: Neill, J. D. & Knobil, E. (Ed.). *Physiology of Reproduction*. 3. ed. (2389-2428).

London: Elsevier.

Gordon, I. (1997). *Controlled Reproduction in Sheep and Goats*. Wallingford/UK: CABI Publishing.

Guerin, M. V.; Wang, X. J. (1994). Environmental temperature has an influence on timing of the first ovulation of seasonal estrus in the mare. *Theriogenology*, 42(6), 1053-1060.

Guha, M., Maity, P., Choubey, V., Mitra, K., Reiter, R. J.; Bandyopadhyay, U. (2007). Melatonin inhibits free radical-mediated mitochondrial-dependent hepatocyte apoptosis and liver damage induced during malarial infection. *Journal of Pineal Research*, 43, 372–381.

Hannibal, J., Ding, J. M., Chen, D., Fahrenkrug, J., Larsen, P. J., Gillette, U. M., Mikkelsen, J. D. (1997). Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) in the retinohypothalamic tract: a potential daytime regulator of the biological clock. *The Journal of Neuroscience*, 17(7), 2637–2644.

Hardy, S. L., Anderson, G. M., Valent, M., Connors, J. M., Goodman, R. L. (2003). Evidence that estrogen receptor alpha, but not beta, mediates seasonal changes in the response of the ovine retrochiasmatic area to estradiol. *Biology of Reproduction*, 68, 846–852.

Havern, R. L.; Whisnant, C. S.; Goodman, R. L. (1994). Dopaminergic structures in the ovine hypothalamus mediating estradiol negative feedback in anestrus ewes. *Endocrinology*, 134, 1905-1914.

Herbison, A. E. (1995). Neurochemical identity of neurons expressing oestrogen and androgen receptors in sheep hypothalamus. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 49, 271-283.

Hsu, S. Y., Lai, R. J., Finegold, M.; Hsueh, A. J. (1996). Targeted overexpression of Bcl-2 in ovaries of transgenic mice leads to decreased follicle apoptosis, enhanced folliculogenesis, and increased germ cell tumorigenesis. *Endocrinology*, 137, 4837–4843.

I'anson, H., Legan, S. J. (1988). Changes in LH pulse frequency and serum progesterone

concentrations during the transition to breeding season in ewes. *Journal of Reproduction and Fertility*, 82(1), 341–351.

Illnerova, H., Hoffmann, K., Vanecek, J. (1984). Adjustment of pineal melatonin and N-acetyltransferase rhythms to change from long to short photoperiod in the Djungarian hamster *Phodopus sungorus*. *Neuroendocrinology*, 38(3), 226–231.

Ishizuka, B., Kuribayashi, Y., Murai, K., Amemiya, A., Itoh, M. T. (2000). The effect of melatonin on in vitro fertilization and embryo development in mice. *Journal of Pineal Research*, 28(1), 48–51.

Itoh, M. T., Ishizuka, B., Kuribayashi, Y., Amemiya, A.; Sumi, Y. (1999). Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary. *Molecular Human Reproduction*, 5(5), 402–408.

Johnston, J. D., Bashforth, R., Diack, A., Andersson, H., Lincoln, G. A.; Hazlerigg, D. G. (2004). Rhythmic melatonin secretion does not correlate with the expression of arylalkylamine n-acetyltransferase, inducible cyclic AMP early repressor, period1 or cryptochrome1 mRNA in the sheep pineal. *Neuroscience*, 124, 789–795.

Kang, J. T., Koo, O. J., Kwon, D. K., Park, H. J., Jang, G., Kang, S. K., Lee, B. C. (2009). Effects of melatonin on in vitro maturation of porcine oocyte and expression of melatonin receptor RNA in cumulus and granulosa cells. *Journal of Pineal Research*, 46, 22–28.

Karsch, F. J., Goodman, R. L., Legan, S. J. (1980). Feedback basis of seasonal breeding: test of an hypothesis. *Journal of Reproduction and Fertility*, 58, 521–535.

Karsch, F. J., Bittman, E. L., Foster, D. L., Goodman, R. L.; Legan, S. J.; Robinson, J. E. (1984). Neuroendocrine basis of seasonal reproduction. *Recent Progress in Hormone Research*, 40, 185–232.

Karsch, F. J., Cummins, J. T., Thomas, G. B.; Clarke, I. J. (1987). Steroid feedback inhibition of pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone in the ewe. *Biology of Reproduction*, 36(5), 1207–1218.

Karsch, F. J., Dahl, G. E., Evans, N. P., Manning, J. M., Mayfield, K. P., Moenter, S. M., Foster, D. L. (1993). Seasonal changes in gonadotropin-releasing hormone secretion in the ewe: alteration in response to the negative feedback action of estradiol. *Biology of Reproduction*, 49(6), 1377–1383.

Kennaway, D. J., Voultsios, A. (2000). Circadian rhythm of free melatonin in human plasma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(3), 1013–1015.

Kennaway, D. J. (2005). The role of circadian rhythmicity in reproduction. *Human Reproduction Update*, 11(1), 91-101.

Kim, J. K., Lee, C. J. (2000). Effect of exogenous melatonin on the ovarian follicles in gamma-irradiated mouse. *Mutation Research*, 449(1-2), 33-39.

Klein, D. C. (1985). Photoneural Regulation of the Mammalian Pineal Gland. *CIBA Foundation Symposia*, 117, 38-56.

Klein, D. C., Coon, S. L., Roseboom, P. H., Weller, J. L., Bernard, M., Gastel, J. A., Zatz, M., Iuvone, P. M., Rodriguez, I. R., Bégay, V., Falcón, J., Cahill, G. M., Cassone, V. M., Baler, R. (1997). The melatonin rhythms generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland. *Recent Progress in Hormone Research*, 52, 307–357.

Lee, C. J., Do, B. R., Lee, Y. H., Park, J. H., Kim, S. J., Kim, J. K., Roh, S. I.; Yoon, Y. D.; Yoon, H. S. (2001). Ovarian expression of melatonin Mel1a receptor mRNA during mouse development. *Molecular Reproduction and Development*, 59(2), 126–132.

Legan, S. J., Karsch, F. J., Foster, D. L. (1977). The endocrine control of seasonal reproductive function in the ewe: A marked change in response to the negative feedback action of estradiol on luteinizing hormone secretion. *Endocrinology*, 101, 818-824.

Lehman, M. N., Karsch, F. J. (1993). Do gonadotropin releasing hormone, tyrosine hydroxylase-, and β -endorphin-immunoreactive neurons contain estrogen receptors? A double-label immunocytochemical study in the Suffolk ewe. *Endocrinology*, 133, 887–895.

Lehman, M. N., Durham, D. M., Jansen, H. T., Adrian, B.; Goodman, R. L. (1996). Dopaminergic A14/A15 neurons are activated during estradiol negative feedback in the anestrous ewe. *Endocrinology*, 137, 4443–4450.

Lincoln, G. A., Davidson, W. (1977). The relationship between sexual and aggressive behaviour, and pituitary and testicular activity during the seasonal sexual cycle of rams, and the influence of photoperiod. *Journal of Reproduction and Fertility*, 49(2), 267–276.

Liu, T.; Borjigin, J. (2005). N-acetyltransferase is not the rate-limiting enzyme of melatonin synthesis at night. *Journal of Pineal Research*, 39, 91-96.

Mallampati, R. S., Pope, A. L., Casida, L. E. (1971). Effect of suckling on postpartum anestrus in ewes lambing in different seasons of the year. *Journal of Animal Science*, 32(4), 673–678.

Malpaux, B., Daveau, A., Maurice, F.; Gayrard, V.; Thiery, J. C. (1993). Short-day effects of melatonin on luteinizing hormone secretion in the ewe: evidence for central sites of action in the mediobasal hypothalamus. *Biology of Reproduction*, 48, 752–760.

Malpaux, B., Vigué, C., Skinner, D. C., Thiéry, J. C.; Chemineau, P. (1997). Control of the circannual rhythm of reproduction by melatonin in the ewe. *Brain Research Bulletin*, 44, 431–438.

Malpaux, B., Daveau, A., Maurice-Mandon, F., Duarte, G., Chemineau, P. (1998). Evidence that melatonin acts in the premammillary hypothalamic area to control reproduction in the ewe: presence of binding sites and stimulation of luteinizing hormone secretion by in situ microimplant delivery. *Endocrinology*, 139(4), 1508–1516.

Malpaux, B., Migaud, M., Tricoire, H., Chemineau, P. (2001). Biology of mammalian photoperiodism and critical role of pineal gland and melatonin. *Journal of Biological Rhythms*, 16, 336-347.

Malpaux, B. Seasonal regulation of reproduction in mammals. (2006). In: Neill, J. D. & Knobil, E. (Ed.). *Physiology of Reproduction*. 3. ed. (2231-2281). London: Elsevier.

Marques, N., Menna-Barreto, L. (2003). *Cronobiologia: princípios e aplicações*. 3. ed. São Paulo: Editora Fiocruz.

Masana, M. I., Dubocovich, M. L. (2001). Melatonin receptor signaling: finding the path through the dark. *Science STKE*, 107(pe39), 1–5.

Masson-Pevet, M., George, D., Kalsbeek, A., Saboureau, M., Lakhadar-Ghazal, N., Pévet, P. (1994). An attempt to correlate brain areas containing melatonin-binding sites with rhythmic functions: a study in five hibernator species. *Cell and Tissue Research*, 278, 97–106.

Mcmanus, C. J., Valent, M., Connors, J. M., Hileman, S. M., Goodman, R. L. (2004). Time of year alters response to nitric oxide synthase inhibition in seasonally anestrous ewes. Annual Meeting of Society for Neuroscience, Abstr. 756.23.

Messner, M., Huether, G., Lorf, T., Ramadori, G., Schwörer, H. (2001). Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastrointestinal tract. *Life Sciences*, 69, 543-551.

Migaud, M., Daveau, A., Malpoux, B. (2005). MTNR1A melatonin receptors in the ovine pre-mammillary hypothalamus: day-night variation in the expression of the transcripts. *Biology of Reproduction*, 72, 393–398.

Moore, R. Y., & Eichler V. B. (1972). Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic nucleus lesions in the rat. *Brain Research*, 42(1), 201-206.

Morgan, P. J., Barrett, P., Howell, H. E., Helliwell, R. (1994). Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochemistry International*, 24, 101–146.

Nagy, P., Guillaume, D., & Daels, P. (2000). Seasonality in mares. *Animal Reproduction Science*, 60-61, 245-262.

Nakamura, Y., Tamura, H., Takayama, H., Kato, H. (2003). Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production.

Fertility and Sterility, 80(4), 1012-1016.

Nakazawa, K., Marubayashi, U., & Mccann, S. M. (1991). Mediation of the short-loop negative feedback of luteinizing hormone (LH) on LH-releasing hormone release by melatonin-induced inhibition of LH release from the pars tuberalis. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States*, 88, 7576–7579.

Niles, L. P., Wang, J., Shen, L., Lobb, D. K., Younglai, E. V. (1999). Melatonin receptor mRNA expression in human granulosa cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 156, 107-110.

Nosjean, O., Nicolas, J. P., Klupsch, F., Delagrangé, P., Canet, E., & Boutin, J. A. (2001). Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT1, MT2 and MT3/QR2. Tissue distribution of MT3/QR2. *Biochemical Pharmacology*, 61, 1369–1379.

Ortavant, R., Bocquier, F., Pelletier, J., Ravault, J. P., Thimonier, J., & Volland-Nail, P. (1988). Seasonality of reproduction in sheep and its control by photoperiod. *Australian Journal of Biological Sciences*, 41(1), 69–85.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_MetodologiaPesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Pontes, G. N., Cardoso, E. C., Carneiro-Sampaio, M. M. S., Markus, R. P. (2006). Injury switches melatonin production source from endocrine (pineal) to paracrine (phagocytes) - melatonin human colostrum and colostrum phagocytes. *Journal of Pineal Research*, 41, 136-141.

Ratts, V. S., Flaws, J. A., Kolp, R.; Sorenson, C. M., & Tilly, J. L. (1995). Ablation of bcl-2 gene expression decreases the numbers of oocytes and primordial follicles established in the post-natal female mouse gonad. *Endocrinology*, 136, 3665–3668.

Ravault, J. P., Chesneau, D. (1999). The onset of increased melatonin secretion after the onset of darkness in sheep depends on the photoperiod. *Journal of Pineal Research*, 27(1), 1–8.

Reiter, R. J. (1994). Melatonin suppression by static and extremely low frequency electromagnetic fields: relationship to the reported increased incidence of cancer. *Reviews on Environmental Health*, 10(3-4), 171-86.

Reiter, R. J., Tan, D. X., Manchester, L. C., Paredes, S. D., Mayo, J. C., Sainz, R. M. (2009). Melatonin and Reproduction Revisited. *Biology of Reproduction*, 81(3), 445–456.

Reiter, R. J., Rosales-Corral, S. A., Manchester, L. C., Tan, D. X. (2013). Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time. *International Journal of Molecular Science*, 14, 7231-7272.

Richards, J. S. (2005). Ovulation: new factors that prepare the oocyte for fertilization. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 234, 75-79.

Richter, H. G., Torres-Farfán, C., Rojas-Garcia, P. P., Campino, C., Torrealba, F., Serón-Ferré, M. (2004). The Circadian Timing System: Making Sense of day/night gene expression. *Biological Research*, 37(1), 11-28.

Robinson, J. E., & Karsch, F. J. (1984). Refractoriness to inductive day lengths terminates the breeding season of the Suffolk ewe. *Biology of Reproduction*, 31, 656–663.

Robinson, J. E., Radford, H. M., Karsch, F. J. (1985). Seasonal changes in pulsatile luteinizing hormone (LH) secretion in the ewe: relationship of frequency of LH pulses to day length and response to estradiol negative feedback. *Biology of Reproduction*, 33(2), 324–334.

Robinson, J. J. (1996). Nutrition and Reproduction. *Animal Reproduction Science*, 42(1-4), 25-34.

Rocha, R. M. P., Matos, M. H. T., Lima, L. F., Saraiva, M. V. A., Alves, A. M. C. V., Rodrigues, A. P. R., Figueiredo, J. R. (2011). Melatonina e reprodução animal: implicações na fisiologia ovariana. *Acta Veterinaria Brasilica*, 5(2), 147-157.

Rönnerberg, L., Kauppila, A., Leppäluoto, J., Martikainen, H.; Vakkuri, O. (1990). Circadian and

seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71(2), 492–496.

Rosa, H. J. D., Bryant, M. J. (2002). The ‘ram effect’ as a way of modifying the reproductive activity in the ewe: a review. *Small Ruminant Research*, 45, 1–16.

Rosa, H. J. D., Bryant, M. J. (2003). Seasonality of reproduction in sheep. *Small Ruminant Research*, 48(3), 155-171.

Salhab, M., Dhorne-Pollet, S., Auclair, S., Guyader-Joly, C., Brisard, D., Dalbies-Tran, R.; Dupont, J.; Ponsart, C.; Mermillod, P.; Uzbekova, S. (2013). In vitro maturation of oocytes alters gene expression and signaling pathways in bovine cumulus cells. *Molecular Reproduction and Development*, 80, 166–182.

Schaeffer, H. J., Sirotkin, A. V. (1997). Melatonin and serotonin regulate the release of insulin-like growth factor-I, oxytocin and progesterone by cultured human granulosa cells. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 105(2), 109–112.

Schomerus, C., Korf, H. W., Laedtke, E., Weller, J. L., Klein, D. C. (2000). Selective Adrenergic/Cyclic AMP-Dependent Switch-Off of Proteasomal Proteolysis Alone Switches on Neural Signal Transduction : An Example from the Pineal Gland. *Journal of Neurochemistry*, 75(2), 2123–2132.

Simonneaux, V. & Ribelayga, C. (2003). Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacological Reviews*, 55(2), 325-395.

Skene, D. J., Papagiannidou, E., Hashemi, E., Snelling, J., Lewis, D. F., Fernandez, M., Ionnides, C. (2001). Contribution of CYP1A2 in the hepatic metabolism of melatonin: studies with isolated microsomal preparations and liver slices. *Journal of Pineal Research*, 31, 333–342.

Sliwowska, J. H., Billings, H. J., Goodman, R. L., Coolen, L. M., & Lehman, M. N. (2004). The premammillary hypothalamic area of the ewe: anatomical characterization of a melatonin

target a area mediating seasonal reproduction. *Biology of Reproduction*, 70, 1768–1775.

Smith, J. T., Li, Q., Pereira, A., Clarke, I. J. (2009). Kisspeptin neurons in the ovine arcuate nucleus and preoptic area are involved in the preovulatory luteinizing hormone surge. *Endocrine Reviews*, 150(12), 5530–5538.

Smith, J. T. (2012). The role of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone in the seasonal regulation of reproduction in sheep. *Domestic Animal Endocrinology*, 43(2), 75–84.

Soares Junior, J. M. (2003). Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous cycle. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(2), 694–702.

Sousa, C. E. C., Cruz-Machado, S. S., Tamura, E. K. (2008). Os ritmos circadiano e a reprodução em mamíferos. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução*, 27(1-2), 15-20.

Souza, C. J. H., Campbell, B. K.; Baird, D. T. (1997). Follicular dynamics and ovarian steroid secretion in sheep during the follicular and early luteal phases of the estrous cycle. *Biology of Reproduction*, 56(2), 483–488.

Standaert, D. G.; Galanter, J. M. (2009). Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In: Golan, D. E., et al. (Ed.). *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. (2e ed.) (166-185). São Paulo: Guanabara Koogan S.A.

Stanisiewski, E. P., Chapin, L. T., Ames, N. K., Zinn, S. A., Tucker, H. A. (1988). Melatonin and prolactin concentrations in blood of cattle exposed to 8, 16 or 24 hours of daily light. *Journal of Animal Science*, 66, 727-734.

Stefanovic, I., Adrian, B., Jansen, H. T., Lehman, M. N., Goodman, R. L. (2000). The ability of estradiol to induce Fos expression in a subset of estrogen receptor- α -containing neurons in the preoptic area of the ewe depends on reproductive status. *Endocrinology*, 141(1), 190–196.

Stefulj, J., Hörtner, M., Ghosh, M., Schauenstein, K.; Rinner, I., Wölfler, A., Semmler, J.; Liebmann, P. M. (2001). Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *Journal of Pineal Research*, 30(4), 243-247.

Stehle, J. H., Von Gall, C., Schomerus, C., Korf, H. W. (2001). Of Rodents and Ungulates and Melatonin: Creating a Uniform Code for Darkness by Different Signaling Mechanisms. *Journal of Biological Rhythms*, 16, 312–325.

Stephan, F. K., Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 69(6), 1583-1586.

Strada, S. J., Klein, D. C., Weller, J., Weiss, B. (1972). Effect of Norepinephrine on the Concentration of Adenosine 3',5'-Monophosphate of Rat Pineal Gland in Organ Culture. *Endocrinology*, 90, 1470-147.

Sugden, D.; Ceña, V.; Klein, D. C. (1987). Hydroxyindole O-methyltransferase. *Methods in Enzymology*, 142, 590-596.

Tamura, H., Nakamura, Y., Korkmaz, A., Manchester, L. C., Tan, D. X., Sugino, N. Reiter, R. J. (2009). Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*, 92(1), 328-343.

Tamura, H. Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Kizuka, F., Lee, L., Tamura, I., Maekawa, R., Asada, H., Yamagata, Y., Sugino, N. (2012). The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of Ovarian Research*, 5, 2-9.

Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T.; Tanabe, M., Kizuka, F., Lee, L., Tamura, I., Maekawa, R., Asada, H., Yamagata, Y., Sugino, N. (2013). Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocrine Journal*, 60(1), 1-13.

Tan, D. X., Manchester, L. C., Terron, M. P., Flores, L. J.; Tamura, H.; Reiter, R. J. (2007). Melatonin as a naturally occurring co-substrate of quinone reductase-2, the putative MT3 melatonin membrane receptor: hypothesis and significance. *Journal of Pineal Research*, 43, 317–320.

Tanavde V. S., Maitra A. (2003). In vitro modulation of steroidogenesis and gene expression

by melatonin: a study with porcine antral follicles. *Endocrine Research*, 29(4), 399–410.

Tassigny, X. A., Colledge, W. H. (2010). The role of kisspeptin signaling in reproduction. *Physiology*, 25(4), 207-217.

Tena-Sempere, M., Huhtaniemi, I. Gonadotropins and gonadotropin receptors. (2003). In: Fauser, B.C.J.M. (Ed.) *Reproductive Medicine: Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals*. (pp.225-244). New York: Parthenon.

Thiéry, J. C., Martin, G. B. (1991). Neurophysiological control of the secretion of gonadotrophin-releasing hormone and luteinizing hormone in the sheep - a review. *Reproduction, Fertility and Development*, 3(3), 137–173.

Thiéry, J. C.; Gayrard, V.; Corre, S. L.; Viguié, C.; Martin, G. B.; Chemineau, P.; Malpoux, B. (1995). Dopaminergic control of LH secretion by the A15 nucleus in anoestrous ewes. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*, 49, 285-96.

Thimonier, J., Terqui, M., Chemineau, P. (1986). Conduite de la reproduction des petits ruminants dans les différentes parties du monde. In: *Proceedings of an International Symposium on the Use of Nuclear Techniques in Studies of Animal Production and Health in Different Environments* (pp. 135-147). Vienna: International Atomic Energy Agency.

Tilbrook, A. J., Clarke, I. J. (2001). Negative feedback regulation of the secretion and actions of gonadotropin-releasing hormone in males. *Biology of Reproduction*, 64(3), 735-742.

Tillet, Y. (1995). Distribution of neurotransmitters in the sheep brain. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 49, 199-220.

Tortonese, D. J. (1999). Interaction between hypothalamic dopaminergic and opioidergic systems in the photoperiodic regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in sheep. *Endocrinology*, 140(2), 750-757.

Tosini, G., Fukuhara, C. (2002). The mammalian retina as a clock. *Cell and Tissue Research*, 309, 119-126.

Vanecek, J., Sugden, D., Weller, J., Klein, D. C. (1985). Atypical Synergistic α 1- and β -Adrenergic Regulation of Adenosine 3',5'-Monophosphate and Guanosine 3',5'-Monophosphate in Rat Pinealocytes. *Endocrinology*, 116, 2167-217.

Vanecek, J. (1998). Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Reviews*, 78(3), 687-721.

Van Niekerk, F. E., Van Niekerk, C. H. (1997). The effect of dietary protein on reproduction in the mare. III. Ovarian and uterine changes during the anovulatory season, transitional and ovulatory periods in the non-pregnant mare. *Journal of South African Veterinary Association*, 68(3), 86-92.

Viguié, C., Thibault, J., Thiéry, J. C., Tillet, Y.; Malpoux, B. (1997). Characterization of the short day-induced decrease in median eminence tyrosine hydroxylase activity in the ewe: temporal relationship to the changes in luteinizing hormone and prolactin secretion and short day-like effect of melatonin. *Endocrinology*, 138(1), 499–506.

Viguié, C., Thibault, J., Thiéry, J. C.; Tillet, Y.; Malpoux, B. (1996). Photoperiodic modulation of monoamines and amino-acids involved in the control of prolactin and LH secretion in the ewe: evidence for a regulation of tyrosine hydroxylase activity. *Journal of Neuroendocrinology*, 8, 465–474.

Vivien-Roels, B.; Pévet, P. (1983). The pineal gland and the synchronization of reproductive cycles with variations of the environmental climatic conditions with special reference to temperature. *Pineal Research Reviews*, 1, 91-143.

Walton, J. S., Mcneilly, J. R., Mcneilly, A. S.; Cunningham, F. J. (1977). Changes in concentration of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin and progesterone in the plasma of ewes during the transition from anoestrus to breeding activity. *Journal of Endocrinology*, 75, 127–136.

Wardil, L. L. (2008). Redes em biologia: introdução às redes complexas, estudo dos aspectos estruturais e dinâmicos do ciclo celular e dos ritmos circadianos. (81 p.) Dissertação (Mestrado

em Física): Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

Webley, G. E., Luck, M. R. (1986). Melatonin directly stimulates the secretion of progesterone by human and bovine granulosa cells in vitro. *Journal of Reproduction and Fertility*, 78, 711–717.

Whisnant, C. S.; Goodman, R. L. (1990). Further evidence that serotonin mediates the steroid-independent inhibition of luteinizing hormone secretion in anestrus. *Biological Research*, 42, 656–661.

Woo, M. M. M., Tai, C. J., Kang, S. K., Nathwani, P. S., Pang, S. F., Leung, P. C. K. (2001). Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(10), 4789–4797.

Xiong, J. J., Karsch, F. J., Lehman, M. N. (1997). Evidence for seasonal plasticity in the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) system of the ewe: changes in synaptic inputs onto neurons. *Endocrinology*, 138(3), 1240–1250.

Yie, S. M., Niles, L. P., Younglai, E. V. (1995). Melatonin receptors on human granulosa cell membranes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(5), 1747–1749.

Zarazaga, L. A., Malpoux, B., Guillaume, D., Bodin, L., Chemineau, P. (1998). Genetic variability in melatonin concentrations in ewes originates in its synthesis, not in its catabolism. *American Journal of Physiology*, 274, 1086–1090.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Julio Cesar Oliveira Dias – 90%

Cristina Mattos Veloso – 10%