

## Participação do sistema adrenérgico na secreção de LH, em novilhas nelores pré-púberes

*Adrenergic system participation on LH secretion in pre-pubertal Nelore heifers*

CARDOSO, Daniel<sup>1</sup>; NOGUEIRA, Guilherme de Paula<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Agência Paulista de Tecnologia dos Agronegócios, Pólo Extremo Oeste, Unidade de Pesquisa e Desenvolvimento de Araçatuba, Araçatuba, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Estadual Paulista, FOA, Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal, Araçatuba, SP, Brasil.

\*Endereço para correspondência: danielcardoso@apta.sp.gov.br

### RESUMO

Objetivou-se com este trabalho investigar a variação na secreção do hormônio luteinizante (LH) em resposta ao tratamento com clonidina (agonista alfa-adrenérgico, 10µg/kg, i.v., amostras 15 min por 4h), em novilhas da raça Nelore pré-púberes aos 8, 12 e 15 meses de idade. A concentração de LH foi quantificada por radioimunoensaio, sensibilidade de 0,05 ng/mL e coeficiente de variação de 20,39%. A ativação de receptores alfa-adrenérgicos por intermédio da clonidina diminuiu ( $P<0,05$ ) a concentração de LH e o tempo necessário para o aparecimento do maior pico de LH aos 15 meses de idade e aumentou ( $P>0,05$ ) a área total e área do maior pico de secreção de LH aos 8 meses de idade. Os resultados indicam diminuição da sensibilidade do hipotálamo aos esteróides gonadais durante o processo de maturação sexual nas novilhas da raça Nelore e a participação da clonidina como neurotransmissora.

**Palavras-chave:** agonista adrenérgico, clonidina, esteróides, hipotálamo, puberdade

### SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the response of clonidine administration (alfa-adrenoceptor agonist, 10g/kg body weight, i.v. and blood collected every 15 min for 4 h thereafter) on luteinizing hormone (LH) secretion in *B. indicus* pre-pubertal heifers at 8, 12 e 15 months of age). LH was quantified by RIA, sensitivity (0.05 ng/mL) and coefficient of variation (20.39%). Alfa-adrenoceptor action (clonidine) reduced ( $P<0,05$ ) basal LH and time to greatest peak occurrence at 15 months-old and increased ( $P>0,05$ ) peak total area and area of highest peak of LH secretion to 8 months-old. The results suggest reduced hypothalamic sensibility by gonadal steroid in pre-pubertal Nelore heifer maturation sexual and clonidine neurotransmitter participation, either stimulating or inhibiting LH secretion.

**Keywords:** adrenoceptor agonist, clonidine, hypothalamus, puberty, steroids

## INTRODUÇÃO

A participação do sistema adrenérgico, controlando a secreção e a pulsatilidade de hormônios hipotalâmicos e gonadotróficos, tem sido relatada em bovinos (BORROMEO et al., 1995; HONARAMOOZ et al., 2000), ovinos (THOMAS et al., 1994), ratas (ANSELMO-FRANCI et al., 1997; SALICIONI et al., 1997; PI, 1999) e humanos (LAL et al., 1975). As primeiras evidências de que neurônios noradrenérgicos podem participar das vias liberadoras de GnRH foram citadas por Sawyer et al. (1947), que mostraram a interrupção da ovulação em coelhos pela administração de um antagonista de receptores alfa adrenérgico. A inervação noradrenérgica do hipotálamo é extrínseca e se origina em corpos celulares localizados em regiões como o Locus ceruleus (LC), que pode controlar a secreção de LH (SEROVA et al., 2002). Lesões no LC induziram decréscimo de norepinefrina na área pré-óptica e na eminência média hipotalâmica, inibindo a pulsatilidade de LH em ratas ovariectomizadas (ANSELMO-FRANCI, 1999). Além do LH, há evidências de que a norepinefrina também modula a secreção do hormônio do crescimento e prolactina (LAL et al., 1975).

O objetivo neste estudo foi verificar a secreção de LH em resposta à administração da clonidina (agonista alfa adrenérgico) em diferentes idades (8, 12 e 15 meses), em novilhas pré-púberes da raça Nelore. Admitiu-se a hipótese de que a secreção de LH (área total de LH, número de picos, área total de pico, área do maior pico, tempo necessário para o aparecimento do maior pico e amplitude máxima dos picos) é estimulada pelo sistema adrenérgico.

### Material e Métodos

Neste estudo, realizado no Campus da Universidade Estadual Paulista, localizado na cidade de Araçatuba,

Estado de São Paulo (latitude 21° 12' 32" sul e longitude 50° 25' 58" oeste), foram utilizadas 10 novilhas da raça Nelore, que, após desmame aos seis meses de idade, foram mantidas em piquetes de capim-tanzânia (*Panicum maximum*, Jacq. cv. Tanzânia I). Todos os animais receberam suplementação constituída de bagaço de cana hidrolisado e ração concentrada (milho, soja e núcleo), com livre acesso a sal mineral e água.

A clonidina (Sigma-Aldrich CO., US) – um agonista específico de receptor -2-adrenérgico – foi usada na dosagem de 10g/kg, por via intravenosa. Em seguida, foram coletadas amostras de sangue em intervalos de 15 minutos, durante 4 horas, de acordo com metodologia de Borromeo et al. (1995), aos 8, 12 e 15 meses de idade. No dia anterior à administração da clonidina, a veia jugular das novilhas foi canulada, para permitir coleta seriada de amostras de sangue, interferindo o menos possível no bem-estar dos animais.

No dia da coleta, todas as fêmeas canuladas foram conduzidas a um curral de manejo, contidas por um cabresto, sendo fornecido um alimento volumoso e água ad libitum. Com uma seringa de 10 mL acoplada à cânula inserida na veia jugular aspiraram-se 8 mL de sangue, depositando o conteúdo coletado em um tubo de vidro (10 mL) contendo 200µl de EDTA a 10% (em solução de NaCl 0,9%), que foi imediatamente mantido na geladeira. Após o transporte em caixas de isopor refrigerado até o laboratório, os tubos foram centrifugados a 3000 x g por 15 minutos, a 4°C. Posteriormente, o plasma de cada amostra foi transferido, com auxílio de pipetas Pasteur descartáveis, para os respectivos microtubos graduados (Scientific Specialties Inc) de 2mL de capacidade. Após o preenchimento de cada amostra com o plasma, os microtubos foram fechados com suas respectivas tampas plásticas, colocados em caixas de papelão e acondicionados a -20°C. As amostras permaneceram armazenadas nestas condições até a realização do radioimunoensaio, para a dosagem do hormônio luteinizante.

As novilhas (n = 10) foram divididas em dois grupos com cinco animais cada: Controle: novilhas que receberam solução salina 0,9% e

CL: novilhas tratadas com 10µg/kg da clonidina.

Os ensaios para LH bovino foram adaptados daqueles descritos por Bolt & Rollins (1983) e Bolt et al. (1990). O coeficiente de variação intra e interensaio e a sensibilidade dos ensaios de LH, para a clonidina, foram, respectivamente, de 19,29%; 21,50% e 0,05 ng/mL.

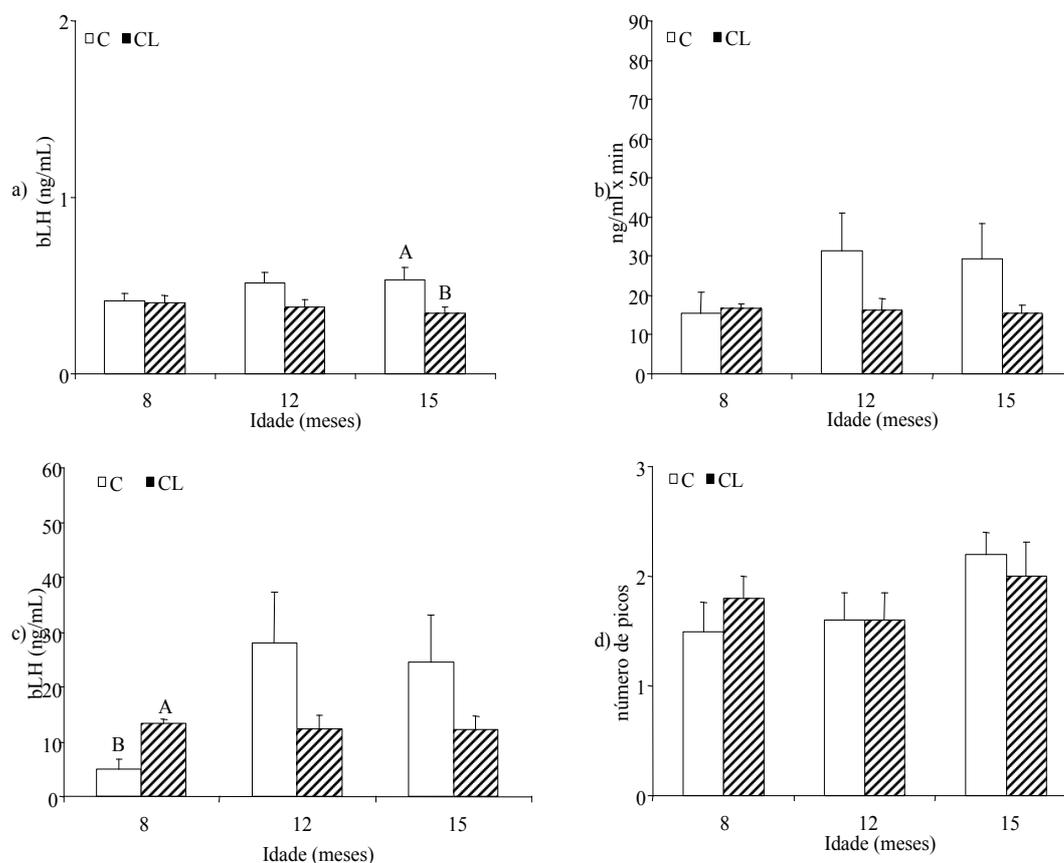
Para identificação da área total de LH, área total de picos, número de picos e tempo necessário para estimular o maior pico de LH, utilizou-se o programa Prisma (GrafiPad Prism versão 3.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego Califórnia, EUA). A concentração de LH do pós-tratamento (ng/mL) foi calculada pela média dos valores obtidos no período pós-infusão da clonidina (0-4hs). Os picos foram identificados como aumento maior que duas vezes o coeficiente de variação intra-ensaio envolvendo pelo menos dois pontos. O programa calculou a área sob a curva e a área sob os picos utilizando a regra trapezoidal, cuja unidade resultante foi o produto da multiplicação da concentração pelo tempo (ng/ml x min). O tempo necessário para o aparecimento do maior pico foi determinado em função do momento (minutos) em que surgiu o maior pico.

Os resultados foram submetidos à análise de variância, com medidas repetidas, por intermédio do programa Statistical Analysis System (SAS, 1998). As médias foram comparadas pelo teste Duncan ( $P \leq 0,05$ ). Antes da análise, os dados foram testados quanto à normalidade dos resíduos e à homogeneidade das variâncias. Em razão de a área do maior pico de secreção de LH e a amplitude máxima de secreção dos picos de LH não terem se mostrado adequadas quanto à normalidade dos resíduos, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (medidas repetidas), para comparação entre os grupos, e o teste de Friedman, para comparação dentro de cada grupo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A concentração média de LH, pós-administração da clonidina (agonista -adrenérgico), foi menor quando comparada ao grupo controle com 15 meses de idade, sugerindo ação inibitória da clonidina sob a liberação de LH e evidenciando dessensibilização hipotalâmica próxima à primeira ovulação. A primeira evidência de que neurônios noradrenérgicos podem atuar inibindo ou estimulando a secreção de GnRH foi provida por Sawyer et al. (1947), trabalhando com ratos. Há indícios do efeito estimulatório de agonistas adrenérgicos sobre a secreção de LH por alfa receptores (ESTES et al., 1982), com a participação da progesterona produzida pela adrenal, que ativa as vias adrenérgicas e modula neurotransmissores envolvidos na secreção de LH (SALICIONI et al., 1997). Em novilhas da raça Holandesa, a administração da clonidina não interferiu na concentração circulante de LH (GOREWIT et al., 1981). Em cabras infectadas por *Trichomonas congolense*, não foi verificada resposta à clonidina, quanto à concentração de LH, embora esses animais tenham respondido ao GnRH, o que demonstra a integridade do eixo hipotálamo-hipófise (NG'WENA et al., 1997).

Aos 8; 12 e 15 meses de idade, não houve diferença entre os grupos ( $P \geq 0,05$ ), em relação à área total de secreção de LH (Figura 1b). Da mesma forma, não houve diferença ( $P \leq 0,05$ ) entre os grupos quanto ao número de picos de secreção de LH (Figura 1d). Estes resultados foram semelhantes aos dados obtidos por Yamada et al. (2006), que relataram que a administração da clonidina não alterou a frequência de picos de LH. Em humanos, quando receptores alfa adrenérgicos foram estimulados pela clonidina, não houve efeito sobre a secreção sérica de LH (LAL et al., 1975), mas em ratas ovariectomizadas a administração da clonidina aumentou a secreção de LH (ESTES et al., 1982). Por outro lado, em ratas ovariectomizadas tratadas com estradiol, houve diminuição na secreção de LH (YAMADA et al., 2006).



<sup>A,B</sup>Médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem ( $P \leq 0,05$ ), entre os grupos, pelo teste Duncan.

Figura 1. Média e erro-padrão da média da (a) concentração média de LH, (b) área total de secreção de LH, (c) área total dos picos de secreção de LH (ng/mL x min), (d) número de picos de secreção de LH pós-tratamento em novilhas Nelores pré-púberes que receberam solução salina (C) e clonidina (CL), em diferentes idades.

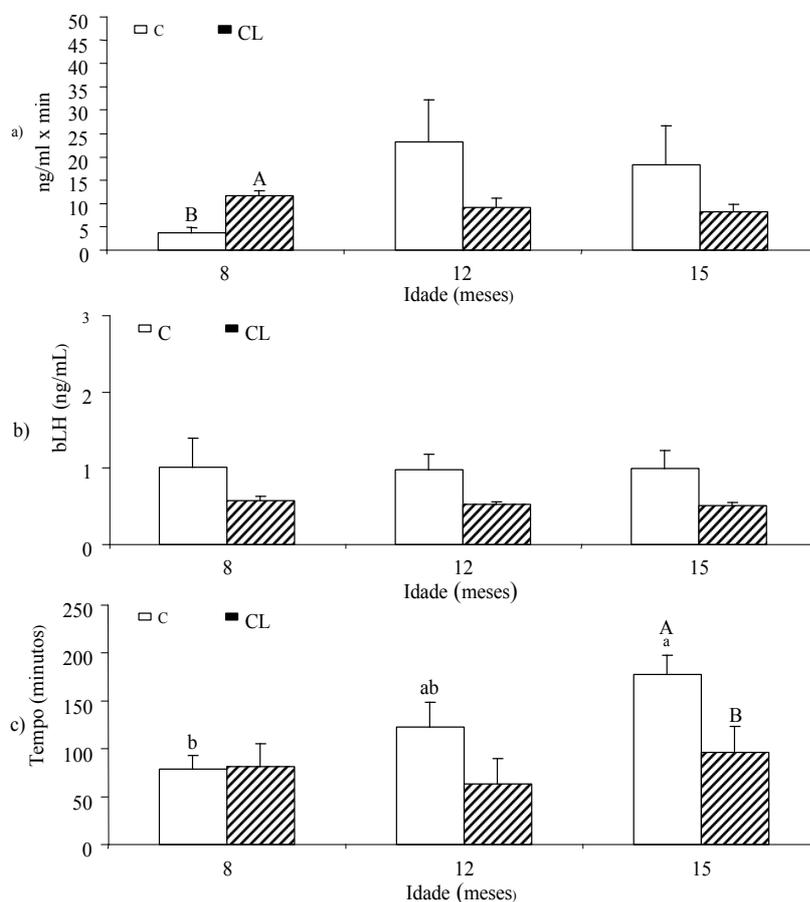
Apesar de o número de picos (frequência de pulsos) não ter aumentado em função da idade nas novilhas do grupo controle, diferentemente do sugerido por Day et al. (1984) e Rodrigues et al. (2002), a área total dos picos de secreção de LH (Figura 1, c) foi maior nas novilhas com 8 meses de idade, após a administração da clonidina, em comparação às do grupo controle. Este comportamento modificou-se com o avanço da idade. A ação estimulante da clonidina sobre a secreção de LH aos 8, 12 e 15 meses de idade, aparentemente tornou-se inibitória, não diferenciando ( $P \geq 0,05$ ) do grupo controle.

Anselmo-Franci et al. (1997, 1999) e Anselmo-Franci et al. (1999) sugerem que um bloqueio funcional do Locus ceruleus, região noradrenérgica do SNC que modula a secreção de GnRH/LH, pode diminuir a quantidade de norepinefrina na área pré-óptica medial e no hipotálamo médio basal, bloqueando a pulsatilidade de LH. Dessa forma, é possível que a clonidina diminua a quantidade de norepinefrina secretada, bloqueando a pulsatilidade de LH, que tende a aumentar na medida em que ocorre a maturação sexual.

Aos 8 meses de idade, a área do maior pico nas novilhas que receberam a clonidina foi maior ( $P \leq 0,05$ ) que nas controle (Figura 2a). Quando os grupos foram comparados, quanto à amplitude máxima dos picos de secreção de LH, não houve diferença ( $P \geq 0,05$ ) aos 8, 12 e 15 meses de idade.

A área do maior pico de secreção de LH foi maior ( $P = 0,015$ ) nas novilhas que receberam clonidina aos 8 meses que naquelas de 12 e 15 meses de idade. No entanto, não houve diferença entre os grupos de 12 e 15 meses de idade. Nas

novilhas que receberam a clonidina, parece ter ocorrido um efeito estimulatório na área do maior pico de secreção de LH aos 8 meses de idade e, posteriormente, inibição ou ausência de efeito aos 12 e 15 meses. Os dados mostram nitidamente que maior área do maior pico de secreção de LH (Figura 2a) não necessariamente significa aumento de frequência (Figura 1d) ou da amplitude máxima dos picos de secreção de LH (Figura 2b), notada pela ausência de efeito estimulatório da clonidina ( $P \geq 0,05$ ) aos 8, 12 e 15 meses de idade.



<sup>A,B</sup>Médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem ( $P \leq 0,05$ ) entre os grupos.

<sup>ab</sup>Médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem ( $P \leq 0,05$ ) dentro de cada grupo.

Figura 2. (a) Área do maior pico de secreção LH, (b) amplitude máxima dos picos de secreção de LH e (c) tempo necessário para o aparecimento do maior pico de LH em novilhas Nelore pré-púberes que receberam solução salina (C) e clonidina (CL), em diferentes idades

Este efeito foi semelhante ao descrito por Bergen & Leung (1986), quando um agonista de receptor alfa 1-adrenérgico foi utilizado em ratas, e diferente dos dados obtidos por Yamada et al. (2006), com ratas ovariectomizadas, em que a amplitude máxima dos picos de LH foi maior após a aplicação da clonidina.

A presença de esteróides gonadais pode influenciar diretamente o efeito de neurotransmissores, como a clonidina, e uma ação inibitória pode ser exercida via ativação de alfa e beta adrenoreceptores (LEUNG et al., 1982; FRANCIS PAU et al., 1998; PI, 1999; NOGUEIRA & OLIVEIRA, 2004). É possível que a presença de esteróides gonadais durante a maturação sexual de novilhas da raça Nelore seja inibitória até o momento da primeira ovulação, semelhante a novilhas *Bos indicus* ovariectomizadas e implantadas com E2 (RODRIGUES et al., 2002; NOGUEIRA & OLIVEIRA, 2004) e diferente do aumento observado na frequência de picos em outras raças bovinas (DAY et al., 1984; DODSON et al., 1988). Em ratas ovariectomizadas, o efeito inibitório do E2 sobre a secreção de LH no período pré-puberal pode estar associado à supressão de neurônios noradrenérgicos (LEGAN & CALLAHAN, 1999) ou inibição provocada por opióides endógenos e outros neurotransmissores, como o GABA (HONARAMOOZ et al., 2000; RAWLINGS et al., 2003).

Aos 15 meses, a administração da clonidina diminuiu ( $P \leq 0,05$ ) o tempo necessário para o aparecimento do maior pico de LH, quando comparado ao grupo controle (Figura 2, c). Nas novilhas controle, o tempo necessário para a ocorrência do primeiro pico de LH aumentou com o avanço da idade, pois esperava-se aumento na frequência de picos de secreção de LH, o que repercutiria em menor intervalo do tratamento (clonidina) ao primeiro pico.

No entanto, como a primeira ovulação ocorreu mais tarde que o esperado (18 meses de idade), é possível que, com 15

meses, esses animais ainda estivessem distantes da primeira ovulação. Por outro lado, se o aumento na frequência de picos fosse intrínseco à idade, essa condição deveria se traduzir em aumento do número de picos, o que não foi observado neste estudo.

Eler et al. (2002) sugerem que a falta de seleção das novilhas da raça Nelore, associada a cruzamentos inseridos na raça (MEIRELLES et al., 1999), pode permitir a ocorrência de diferentes respostas e características fisiológicas distintas entre animais. Não está claro se a liberação pulsátil de LH é modulada exclusivamente pela liberação pulsátil de GnRH (KORDAN et al., 1994) ou por neurotransmissores (CARDOSO & NOGUEIRA, 2007), como os alfa-adrenérgicos, agindo diretamente na hipófise. Os achados deste estudo reforçam a idéia do aumento na estimulação da secreção de LH, à medida que as novilhas se tornaram mais maduras, sendo mais evidente após o 8º mês de idade. Rejeita-se, então, a hipótese de que a secreção de LH é estimulada pelo sistema adrenérgico, durante a fase pré-púbere, em novilhas da raça Nelore, uma vez que, aos 15 meses de idade, a clonidina reduz a concentração média de LH e o tempo necessário para o aparecimento do maior pico de LH.

A estimulação de receptores 2-adrenérgico em novilhas pré-púberes da raça Nelore diminuiu a concentração de LH aos 15 meses de idade.

## REFERÊNCIAS

- ANSELMO-FRANCI, J.A.; FRANCI, C.R.; KRULICH, L.; RODRIGUES, J.A.; McCANN, S.M. Locus coeruleus lesions decrease norepinephrine input into the medial preoptic area and medial basal hypothalamus and block the LH, FSH and prolactin preovulatory surge. **Brain Research**, v.767, p.289-296, 1997.

- ANSELMO-FRANCI, J.A.; ROCHA-BARROS, V.M.; FRANCI, C.R.; MCCANN, S.M. Locus ceruleus lesions block pulsatile LH release in ovariectomized rats. **Brain Research**, v.833, p.86-92, 1999.
- BERGEN, H.; LEUNG, P.C. Suppression of progesterone-induced gonadotropin surge by adrenergic agonist in estrogen-primed ovariectomized rats. **Neuroendocrinology**, v.43, p.397-403, 1986.
- BOLT, D.J.; ROLLINS, R. Development and application of a radioimmunoassay for bovine follicle-stimulating hormone. **Journal of Animal Science**, v.56, p.146-154, 1983.
- BOLT, D.J.; SCOTT, V.; KIRACOFÉ, G.H. Plasma LH and FSH after estradiol, norgestomet and Gn-RH treatment in ovariectomized beef heifers. **Animal Reproduction Science**, v.23, p.263-271, 1990.
- BORROMEO, V.; BERRINI, A.; MOLLER, F.; SECCHI, C. Inverse control of growth hormone and prolactin secretion in clonidine-stimulated dairy cattle. **Journal of Endocrinology**, v.2, p.271-277, 1995.
- CARDOSO, D.; NOGUEIRA, G. Mecanismos neuroendócrinos envolvidos na puberdade de novilhas. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar**, v.10, p.59-67, 2007.
- DAY, M.L.; IMAKAWA, K.; GARCIA-WINDER, M.; ZALESKY, D.D.; SCHANBACHER, B.D.; KITTOCK, R.J.; KINDER, J.E. Endocrine mechanisms of puberty in heifers: oestradiol negative feedback regulation of luteinizing hormone secretion. **Biology of Reproduction**, v.31, p.332-341, 1984.
- DODSON, S.E.; MCLEOD, B.J.; HARESIGN, W.; PETERS, A.R.; LAMMING, G.E. Endocrine changes from birth to puberty in the heifer. **Journal of animal reproduction**, v.82, p.527-538, 1988.
- ELER, J.P.; SILVA JR., J.A.; FERAZ, J.B.S.; DIAS, F.; OLIVEIRA, H.N.; EVANS, J.L.; GOLDEN, B.L. Genetic evaluation of the probability of pregnancy at 14 months for Nellore heifers. **Journal of Animal Science**, v.80, p.951-954, 2002.
- ESTES, K.; SIMPKIN, J.; KALRA, S. Resumption with clonidine of pulsatile LH release following acute norepinephrine depletion in ovariectomised rats. **Neuroendocrinology**, v.35, p.56-62, 1982.
- FRANCIS PAU, K.Y.; LEE, C.J.; COWLES, A.; YANG, S.P.; HESS, D.L.; SPIES, H.G. Possible involvement of norepinephrine transporter activity in the pulsatility of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release: influence of the gonad. **Journal of Neuroendocrinology**, v.10, p.21-29, 1998.
- GOREWIT, R.C. Pituitary, thyroid and adrenal response to Clonidine in dairy cattle. **Journal of Endocrinology and Investigation**, v.4, p.135-139, 1981.
- HONARAMOOZ, A.; CHANDOLIA, R.K.; BEARD, A.P.; RAWLINGS, N.C. Opioidergic, dopaminergic and adrenergic regulation of LH secretion in pré-pubertal heifers. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.119, p.207-215, 2000.
- KORDAN, C.; DROVA, S.V.; MARTINEZ DE LA ESCALARA, G.; WEINER, R.L. Role of classic and peptide neuromediators in the neuroendocrine regulation of luteinizing hormone and prolactin. In: KNOBIL, E.; NEIL, J. D. (Ed.). **The physiology of reproduction**. 2.ed. New York: Raven Press, 1994. 1878p.

LAL, S.; TOLIS, G.; MARTIN, S.B.; BROWN, G.M.; GUYDA, H. Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal men. **Journal of Clinical Endocrinol and Metabolism**, v.41, p.827-832, 1975.

LEGAN, S.S.J.; CALLAHAN, W.H. Suppression of tonic LH secretion and norepinephrine release near GnRH neurons by estradiol in ovariectomized rats. **Endocrinology**, v.79, p.237-245, 1999.

LEUNG, P.C.; ARENDASH, G.W.; WHITMOYER, D.I.; GORSKI, R.A.; SAWYER, C.H. Differential effects of central adrenoceptor agonist on luteinizing hormone release. **Neuroendocrinology**, v.34, p.207-214, 1982.

MEIRELLES, F.V.; ROSA, A.J.M.; LOBO, R.B.; GARCIA, J.M.; SMITH, L.C.; DUARTE, F.A.M. Is the American Zebu really *Bos indicus*. **Genetic Molecular Biology**, v.22, p.543-546, 1999.

NG'WENA, A.G.M.; PATEL, N.B.; WANGO, E.O. Plasma luteinizing hormone levels in response to gonadotropin-releasing hormone agonist and clonidine in trypanosoma congolense-infected female goats. **Brain Research Bulletin**, v.44, p.591-595, 1997.

NOGUEIRA, G.P.; OLIVEIRA, D.J.C. Gaba inhibitor stimulates LH secretion in pre-pubertal nelore heifers. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON ANIMAL REPRODUCTION, 15., 2004, Porto Seguro. **Anais...** Porto Seguro: ICAR, 2005. p.122.

OLIVEIRA, D.J.C.; NOGUEIRA, G.P. Effect of  $17\beta$ -estradiol treatment on LH concentration in prepubertal Nelore heifers. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON ANIMAL REPRODUCTION, 15., 2004, Porto Seguro. **Anais...** Porto Seguro: ICAR, 2005. p.121.

PI, W.P. Effects of adrenergic antagonist on LH surge in short-term ovariectomized-steroids-primed rats. **Proceedings of the National Science Council**, v.23, n.3, p.120-125, 1999.

RODRIGUES, H.D.; KINDER, J.E.; FITZPATRICK, L.A. Estradiol regulation of luteinizing hormone secretion in heifers of two breed types that reach puberty at different ages. **Biology of Reproduction**, v.66, p.603-609, 2002.

RAWLINGS, N.C.; EVANS, A.C.O.; HONARAMOOZ, A.; BARTLEWSKI, P.M. Antral follicle growth and endocrine changes in prepubertal cattle, sheep and goats. **Animal Reproduction Science**, v.78, p.259-270, 2003.

SALICIONI, A.M.; CARÓN, R.W.; DEIS, R.P. Participation of both adrenergic and opiodergic systems in the negative feedback of adrenal progesterone on LH secretion. **European Journal of Pharmacology**, v.332, p.283-287, 1997.

SAS INSTITUTE. **User's guide**. New York, 1998.

SAWYER, C.H.; MARKEE, J.E.; HOLLINGSHEAD, W.H. Inhibition of ovulation in the rabbit by the adrenergic-blocking agent dibenamine. **Endocrinology**, v.41, p.395-402, 1947.

SEROVA, L.; RIVKIN, M.;  
NAKASHIMA, A.; SABBAN, E.  
Estradiol stimulates gene expression of  
norepinephrine biosynthetic enzyme in  
rat locus coeruleus.  
**Neuroendocrinology**, v.75, p.193-200,  
2002.

THOMAS, G.B.; SCOTT, C.J.;  
CUMMINS, J.T.; CLARKE, I.J.  
Adrenergic regulation of growth  
hormone secretion in the ewe. **Domestic  
Animal Endocrinology**, v.11, p.187-195,  
1994.

YAMADA, S.; UENOYAMA, Y.;  
MAEDA, K.; TSUKAMURA, H. Role of  
noradrenergic receptors on the bed  
nucleus on the stria terminalis in  
regulating pulsatile hormone secretion in  
female rats. **Journal of Reproduction  
and Development**, v.52, p.115-121,  
2006.

Data de recebimento: 27/05/2008

Data de aprovação: 04/11/2008