

Sistema dopaminérgico na secreção de LH de novilhas Nelore

Dopaminergic system on LH secretion Nelore heifers

CARDOSO, Daniel^{1*}; GUERRA, Fábio Ferreira²; BELTRAN, Maria Paula³; PERRI, Silvia Helena Venturoli⁴; NOGUEIRA, Guilherme de Paula⁴

¹Agência Paulista de Tecnologia dos Agronegócios, Pólo Extremo Oeste, Araçatuba, São Paulo, Brasil.

²Fundação Educacional de Penápolis, Penápolis, São Paulo, Brasil.

³Médica-Veterinária, Doutora em Reprodução Animal.

⁴Universidade Estadual Paulista, Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal, Araçatuba, São Paulo, Brasil.

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

RESUMO

O presente trabalho foi realizado com o objetivo de investigar a variação na secreção do Hormônio Luteinizante (LH) em resposta ao tratamento com sulpiride, antagonista de receptor (D₂) dopaminérgico, com administração de 0,59mg/kg, s.c. e colheita de amostras de sangue a cada 15min, por 10h. Foram utilizadas 10 novilhas da raça Nelore pré-púberes, aos 8, 12 e 16 meses de idade. A concentração de LH foi quantificada por radioimunoensaio, e o coeficiente de variação intra, o interensaio e a sensibilidade dos ensaios de LH foram respectivamente de: 11,86%; 15,51%; 0,039ng/mL. O tratamento com sulpiride não diferiu na concentração média de LH, área total de secreção de LH e picos, número de picos, área do maior pico, tempo necessário ao aparecimento do maior pico de secreção de LH e amplitude máxima de LH, em comparação ao grupo controle. Os resultados indicam ausência de efeito da dopamina, através de receptores D₂, durante a fase pré-púbere, em novilhas da raça Nelore, o que sinaliza a não participação como neurotransmissora na secreção de LH durante o processo de maturação sexual.

Palavras-chave: antagonista dopaminérgico, esteroides, hipotálamo, puberdade, sulpiride

SUMMARY

It was evaluated the response of sulpiride administration (dopamine D₂ antagonist, injecting 0.59mg/kg body weight, s.c. and blood collected every 15 min for 10 h thereafter) on Luteinizing Hormone (LH) secretion in *B. indicus* pre-pubertal heifers at 8, 12 and 16 month of age. LH was quantified by RIA, sensitivity (0.039ng/mL) and intra and interassay coefficients of variation were 11,86% and 15,51%, respectively. In heifers, sulpiride treatment did not differ in LH concentration, total secretion area, peak total area, number of peaks, area of highest secretion peak and time to highest peak occurrence and maximum LH secretion, from control group. The results suggest absence of dopamine D₂ antagonist effect on LH secretion in pre-pubertal Nelore heifers and no participation as neurotransmitter on sexual maturation.

Keywords: dopamine antagonist, hypothalamus, puberty, steroids, sulpiride

INTRODUÇÃO

A idade à puberdade, raça e composição genética são características importantes que irão influenciar a produtividade de um sistema (NOGUEIRA, 2004). Para os programas de produção de novilhas de reposição, é importante conhecer os processos fisiológicos que determinam o início da primeira ovulação (RAWLINGS et al., 2005). Após o nascimento, as concentrações séricas do hormônio luteinizante (LH) em bezerras diminuem (DAY & ANDERSON, 1998). A partir da décima semana de vida, estendendo-se até a vigésima segunda semana, observa-se aumento gradativo na secreção de LH, sucedido por decréscimo, caracterizando-se uma segunda fase de contenção da atividade gonadal (NAKADA et al., 2001). Na fase que antecede a puberdade, o aumento na secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) desencadeia um novo aumento na liberação de LH, restabelecendo a atividade gonadal, dando início ao período de maturidade sexual (CARDOSO & NOGUEIRA, 2007). Em bovinos, existem poucos estudos abordando a atuação do sistema neuronal dopaminérgico sobre a secreção de LH. Tem sido sugerido que os opioides endógenos, conhecidos inibidores da secreção de LH, agem diretamente ou pela via catecolaminérgica (JANSEN et al., 2003; HASHIZUME et al., 2008). Em ovinos, neurônios dopaminérgicos são importantes inibidores da secreção de GnRH durante o anestro sazonal (FORCADA & ABECIA, 2006). Honaramooz et al. (2000), trabalhando com novilhas pré-púberes, concluíram que os efeitos supressivos dos opioides endógenos são exercidos através do bloqueio ou da inibição do sistema estimulatório dopaminérgico. Em

bovinos machos, a concentração de dopamina na área pré-óptica do hipotálamo, aumenta da quinta para a décima semana de idade (RODRIGUEZ et al., 1993), e foi demonstrado que a inibição na liberação de LH ocorre através da inibição dopaminérgica, até as 24 semanas de idade (CHANDOLIA et al., 1997).

O objetivo da realização do presente estudo foi verificar a secreção de LH em resposta à administração do sulpiride (antagonista de receptor (D₂) dopaminérgico) nas idades de 8, 12 e 16 meses, em novilhas 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 inibida, pela dopamina.

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. Ao serem desmamadas aos seis meses de idade, foram mantidas em piquetes de capim Tanzânia (*Panicum maximum*, Jacq. cv. Tanzânia I), recebendo suplementação constituída de bagaço de cana hidrolisado, ração concentrada (milho, soja e núcleo) e com livre acesso ao sal mineral e à água.

As novilhas foram distribuídas em dois grupos com cinco animais cada, número suficiente para esse tipo de delineamento, de acordo com Nakada et al. (2000) e Nakada et al. (2001), sendo: a) CONTROLE: novilhas que receberam solução salina 0,9%, via s.c.; b)

SULPIRIDE: novilhas tratadas com 0,59mg/kg do sulpiride, via s.c. O sulpiride, antagonista de receptor (D₂) dopaminérgico (Sigma-Aldrich CO., St. Louis, MO, US), foi administrado aos 8, 12 e 16 período meses de idade, com intervalo entre coletas de 15 minutos por 10 horas (HONARAMOOZ et al., 2000). No dia anterior à administração da sulpiride, a veia jugular das novilhas foi canulada, para permitir coleta seriada de amostras de sangue, interferindo o menos possível no bem-estar dos animais. Após a tranquilização com a associação de acepromazina (0,02mg/kg) e xilazina (0,5mg/kg) por via intramuscular (AGUIAR, 2004), o animal foi imobilizado, tendo seus membros locomotores amarrados e presos com cordas. Foi realizada tricotomia e assepsia no local da punção com álcool iodado. Para a punção da veia jugular, utilizou-se uma agulha 12 GA (12x3mm) (Popper & Sons[®]) esterilizada por imersão em álcool 70%. Após a punção, a cânula que consistia em um tubo de silicone de 1,5mm de diâmetro interno e 1,97mm de diâmetro externo (Medicone[®]) com 45 centímetros de comprimento e previamente autoclavada foi introduzida na veia jugular do animal através da agulha de canulação, permanecendo 20cm do seu comprimento exposto. A seguir, a agulha de canulação foi retirada, uma agulha (40x12mm, com bisel aparado) foi inserida na porção externa da cânula e colada com Araldite[®] 12 horas (a fim de permitir o acoplamento de uma seringa à cânula) e fechada com um adaptador Luer Lok (B-D[®]) com látex autovedante. Uma solução de citrato de sódio 3,5% (1mL em solução de NaCl 0,9%) foi injetada no interior da cânula para evitar coagulação do sangue.

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 aspirou-se 8 mL de sangue, depositando-se o conteúdo coletado em um tubo de vidro (10mL) com 200µl de EDTA a 10% (em solução de NaCl 0,9%), sendo posteriormente 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 seus respectivos microtubos graduados (Scientific Specialties Inc[®]) com 2mL de capacidade e acondicionados a -20°C. As amostras permaneceram armazenadas nessas condições até a realização do radioimunoensaio para a dosagem do hormônio luteinizante.

Os ensaios para LH bovino foram adaptados dos descritos por Bolt et al. (1990), realizados no Laboratório de Endocrinologia Animal da Unesp de Araçatuba. O coeficiente de variação intra e interensaio e a sensibilidade dos ensaios de LH, para o sulpiride, foram respectivamente de 11,86%; 15,51% e 0,039ng/mL.

Para identificação da área total de LH, área total de picos, número de picos, tempo necessário para estimular o maior pico de LH, utilizou-se o programa Prisma (GrafPad Prism versão 3.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego Califórnia, EUA). A concentração de LH do pós-tratamento (ng/mL) foi calculada através da média dos valores obtidos no período pós-infusão do sulpiride (0-10h). Os picos foram identificados como o 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 período 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, empregando-se o programa SAS (2003). As médias foram comparadas pelo teste de Duncan ($P \leq 0,05$). Antes de cada análise, os dados foram testados quanto à normalidade dos resíduos e à homogeneidade das variâncias. Os resultados foram expressos com média e erro padrão da média.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A administração do sulpiride, em novilhas da raça Nelore, em comparação ao grupo controle, não diferiu ($P \leq 0,05$) na concentração média de LH e nos números de picos de secreção de LH aos 8, 12 e 16 meses, porém, houve uma maior concentração de LH nesse grupo com o decorrer do tempo, não verificada estatisticamente no grupo controle (Tabela 1).

Tabela 1. Média e erro padrão da média da concentração média de LH (CM), área total de secreção de LH (ART), área total dos picos de secreção de LH (ARTP), número de picos de secreção de LH (NP), área do maior pico de secreção LH (ARMP), amplitude máxima dos picos de secreção de LH (AP) e tempo necessário para o aparecimento do maior pico de LH (TMP), pós-tratamento em novilhas Nelores pré-púberes que receberam solução salina (C) e que receberam sulpiride (S), em diferentes idades

Variável	Idade (meses)			
	Grupo	8	12	16
CM	C	0,50±0,09	0,58±0,07	0,58±0,03
	S	0,40±0,04 ^b	0,51±0,05 ^{ab}	0,52±0,03 ^a
ART	C	111,07±54,69	127,32±24,62	145,90±8,27
	S	117,37±29,63	136,84±22,62	120,68±13,45
ARTP	C	109,46±55,00	124,66±24,95	144,14±8,33
	S	113,08±29,04	131,34±24,34	114,10±12,91
NP	C	2,75±0,25 ^b	3,80±0,20 ^a	3,60±0,24 ^a
	S	2,60±0,51	3,20±0,37	2,40±0,51
ARMP	C	100,38±56,30	76,62±17,26	90,12±10,23
	S	98,45±33,61	87,98±23,70	143,88±55,79
AP	C	1,44±0,59	1,74±0,46	1,57±0,13
	S	1,30±0,35	1,41±0,27	1,46±0,27
TMP	C	412,50±52,14	354,00±48,97	369,00±61,59
	S	426,00±37,53 ^a	393,00±41,46 ^a	240,00±55,52 ^b

^{ab}Médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem ($P \leq 0,05$) dentro de cada grupo, pelo teste Duncan.

Essa detecção estatística pode ter sido decorrente dos primeiros protocolos de coleta (maior exposição a fatores estressantes). Honaramooz et al. (2000) também não encontraram aumento na secreção de LH em novilhas, do primeiro ao nono mês de idade após a administração do sulpiride. Por outro lado, em ovinos machos, a administração do sulpiride aumentou a secreção de LH durante períodos de dias longos, mas não modificou a concentração de LH durante períodos de dias curtos (TORTONESE, 1999).

No presente estudo, não houve diferença ($P \geq 0,05$) entre os grupos aos 8, 12 e 16 meses de idade, em relação à área total da concentração de LH e área total dos picos de secreção de LH. Apesar de não influenciar a secreção de LH em novilhas, o sistema dopaminérgico exerceu inibição, na secreção de LH, em ovelhas (TORTONESE, 1999). A inibição de receptores dopaminérgicos, pode aumentar a resposta à prolactina e inibir a secreção de LH (JONATHAN & HNASKO, 2006). A maioria dos trabalhos abordando o efeito dopaminérgico, em fêmeas de ruminantes, foi conduzido com ovelhas, e os resultados variaram em função da estação do ano, dose administrada e fase do ciclo estral (GALLEGOS-SANCHES et al., 1998). Durante o anestro sazonal de ovelhas, a administração de um antagonista da dopamina aumentou a frequência de picos de LH (MISZTAL et al., 2004). Porém, na presença do estradiol (implante), a frequência pulsátil de LH aumentou, quando um antagonista da dopamina foi administrado em ovelhas ovariectomizadas (SÁNCHEZ et al., 1998). Dessa forma, é possível que o aumento na frequência de picos possa ter sido inibido pela administração do sulpiride, bloqueando receptores

dopaminérgicos aos 8 meses de idade. Esperava-se que, em consequência do aumento da idade, houvesse, no grupo controle, aumento da frequência de picos e da quantidade de secreção de LH, durante o período pré-pubertal, o que seria em relação aos achados da literatura que obtiveram aumento na frequência de picos com o decorrer da idade (RODRIGUES et al., 2002).

Não houve diferença ($P \geq 0,05$) entre os grupos, na área do maior pico e amplitude máxima dos picos de LH, aos 8, 12 e 16 meses de idade (Tabela 1). Chandolia et al. (1997) obtiveram decréscimos na amplitude dos pulsos de LH, em bezerros da raça Hereford, com vinte e quatro semanas de idade pós-administração de um antagonista dopaminérgico. A ausência de efeito da dopamina em novilhas da raça Nelore pode ter sido em decorrência de uma provável presença de uma retroalimentação negativa exercida pelo estradiol ovariano. Aos 16 meses de idade, o grupo de novilhas que recebeu o sulpiride apresentou um menor ($P \leq 0,05$) tempo para que o maior pico de LH fosse estimulado ($P \leq 0,05$), quando comparado aos 8 e 12 meses de idade (Tabela 1). A diminuição do tempo necessário para o aparecimento do maior pico de secreção de LH pode sugerir aumento da sensibilidade do hipotálamo ao efeito inibitório da dopamina ou aumento na frequência de pulsos de secreção, não constatada no presente experimento (Tabela 1).

A interação com outros neurotransmissores deve ser discutida e estudada (CARDOSO & NOGUEIRA, 2007). A modulação da dopamina, sobre a liberação de GnRH, ocorre pela existência de sinapses entre neurônios produtores de dopamina e neurônios produtores de GnRH (KULJIS & ADVIS, 1989). A ativação de receptores alfa-adrenérgicos diminuiu a

concentração de LH em novilhas da raça Nelore com 15 meses de idade (CARDOSO & NOGUEIRA, 2008). Em ovelhas, a combinação de um antagonista da dopamina com um antagonista de opioides aumentou a secreção de LH (HAYNES et al., 1989). Porém, em ovinos, a dopamina inibiu a secreção de opioides endógenos (TORTONESE, 1999). A ação inibitória dos opioides endógenos ocorre através do sistema dopaminérgico, em ratos (SOAJE et al., 2006; YUAN et al., 2002; DUFOURNY et al., 2005) e ovinos (TORTONESE, 1999; JANSEN et al., 2003). A dopamina pode ainda inibir a secreção de LH diretamente na hipófise (KASTURI et al., 2009). Segundo Honaramooz et al. (2000), os experimentos conduzidos com novilhas indicam que os opioides endógenos, através de neurônios dopaminérgicos, atuam de forma indireta sobre os neurônios produtores de GnRH, e o mesmo efeito foi observado em machos (CHANDOLIA et al., 1997). O bloqueio de receptores de dopamina pode aumentar a secreção de β -endorfina, o que suprime o eixo hipotálamo-hipófise-gonodas. Essa cascata de eventos pode ter suprimido a secreção de LH, aos 8 meses de idade. Com o avançar da idade, o efeito inibitório opioidérgico diminui, tornando essa observação menos evidente. A remoção de fatores inibitórios, como os opioides endógenos, pode favorecer o efeito estimulatório da dopamina, sobre os neurônios produtores de GnRH (HONARAMOOZ et al., 2000). O uso de um antagonista de receptor (D_2) dopaminérgico em novilhas da raça Nelore não aumentou a secreção de LH aos 8, 12 e 16 meses de idade.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, A.J.A. Contenção química de eqüinos e ruminantes. In: FEITOSA, F.L.F. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2004. 807p. [[Links](#)].
- 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, n.4, p.263-271, 1990. [[Links](#)].
- CARDOSO, D.; NOGUEIRA, G.P. Mecanismos neuroendócrinos envolvidos na puberdade de novilhas. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar**, v.10, n.1, p.59-67, 2007. [[Links](#)].
- CARDOSO, D.; NOGUEIRA, G.P. Participação do sistema adrenérgico na secreção de LH, em novilhas nelores pré-púberes. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.9, n.4, p.839-847, 2008. [[Links](#)].
- CHANDOLIA, R.K.; EVANS, A.C.O.; RAWLINGS, N.C. The involvement of dopaminergic and opioidergic neuronal systems in the control of the early rise in LH secretion in bull calves. **Journal of Neuroendocrinology**, v.9, n.2, p.121-127, 1997. [[Links](#)].
- DAY, M.L.; ANDERSON, L.H. Current concepts on the control of puberty in cattle. **Journal of Animal Science**, v.76, n.3, p.1-15, 1998. [[Links](#)].

DUFOURNY, L.; CARATY, A.; CLARKE, I.J.; ROBINSON, J.E. SKINNER, D.C. Progesterone-receptive dopaminergic and neuropeptide Y neurons project from the arcuate nucleus to gonadotropin-releasing hormone-rich regions of the ovine preoptic area. **Neuroendocrinology**, v.82, n.1, p.21-31, 2005. [[Links](#)].

FORCADA, F.; ABECIA, J.A. The effect of nutrition on the seasonality of reproduction in ewes. **Reproduction, Nutrition and Development**, v.46, n.4, p.355-365, 2006. [[Links](#)].

GALLEGOS-SANCHEZ, J.; MALPAUX, B.; THIERY, J.C. Control of pulsatile LH secretion during seasonal anoestrous in the ewe. **Reproduction, Nutrition and Development**, v.38, n.1, p.3-15, 1998. [[Links](#)].

HASHIZUME, T.; SHIDA, R.; SUZUKI, S.; KASUYA, E.; KUWAYAMA, H.; SUZUKI, H.; OLÁH, M.; NAGY, G.M. Interaction between salsolinol (SAL) and thyrotropin-releasing hormone (TRH) or dopamine (DA) on the secretion of prolactin in ruminants. **Domestic Animal Endocrinology**, v.34, n.3, p.327-332, 2008. [[Links](#)].

HAYNES, N.B.; LAMMING, C.E.; YANG, K.P.; BROOKS, A.N.; FINNIE, A.D. Endogenous opioid peptides and farm animal reproduction. **Oxford Reviews of Reproductive Biology**, v.11, p.111-145, 1989. [[Links](#)].

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, n.2, p.207-215, 2000. [[Links](#)].

JANSEN, H.T.; CUTTER, C.; HARDY, S.; LEHMAN, M.N.; GOODMAN, R.L. Seasonal Plasticity within the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) system of the ewe: changes in identified GnRH inputs and glial association. **Endocrinology**, v.144, n.8, p.3663-3676, 2003. [[Links](#)].

JONATHAN, N.B.; HNASKO, R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. **Endocrine Reviews**, v.22, n.6, p.724-763, 2006. [[Links](#)].

KASTURI, B.S.; MOHANKUMAR, S.M.J.; SINVELU, M.P.; MOHANKUMAR, P.S. Chronic exposure to low levels of oestradiol-17 β affects oestrous cyclicity, hypothalamic norepinephrine and serum luteinizing hormone in young intact rats. **Journal of Neuroendocrinology**, v.21, n.6, p.568-577, 2009. [[Links](#)].

KULJIS, R.O.; ADVIS, J.P. Immunocytochemical and physiological evidence of a synapse between dopamine and luteinizing hormone releasing hormone-containing neurons in the ewe median eminence. **Endocrinology**, v.124, n.3, p.1579-1581, 1989. [[Links](#)].

MISZTAL, T.; ROMANOWICZ, K.; BARCIKOWSKI, B. Effects of melatonin on luteinizing hormone secretion in anestrous ewes following dopamine and opiate receptor blockade. **Animal Reproduction Science**, v.81, n.3-4, p.245-259, 2004. [[Links](#)].

NAKADA, K.; MORIOYOSHI, M.; NAKAO, T.; WATANABE, G.; TAYA, K. Changes in concentrations of plasma immunoreactive follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol-17 β , testosterone, progesterone, and inhibin in heifers from birth to puberty. **Domestic Animal Endocrinology**, v.18, n.1, p.57-69, 2000. [[Links](#)].

NAKADA, K.; MORIOYOSHI, M.; NAKAO, T. Changes in peripheral levels of LH and FSH in prepubertal heifers after estradiol treatment. **Journal of Reproduction and Development**, v.47, n.6, p.341-349, 2001. [[Links](#)].

NOGUEIRA, G.P. Puberty in south america *Bos indicus* (Zebu). **Animal Reproduction Science**, v.82, p.361-372, 2004. [[Links](#)].

RAWLINGS, N.C.; BARTLEWSKI, P.M.; ARAVINDAKSHAN, J.; COOK, S.J. The relationship between secretory patterns of gonadotrophic hormones and the attainment of puberty in bull and heifer calves born early or late during the spring calving season. **Animal Reproduction Science**, v.86, n.3-4, p.175-186, 2005. [[Links](#)].

RODRIGUEZ, R.E.; BENSON, B.; DUNN, A.N.; WISE, M.E. Age-related changes in biogenic amines, opiate, and steroid receptors in the pré-pubertal bull calf. **Biology of Reproduction**, v.48, n.2, p.371-378, 1993. [[Links](#)].

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, n.3, p.603-609, 2002. [[Links](#)].

SÁNCHEZ, J.G.; MALPAUX, B.; THIERY, J.C. Control of pulsatile LH secretion during seasonal anoestrus in the ewe. **Reproduction, Nutrition, Development**, v.38, p.3-15, 1998. [[Links](#)].

SAS INSTITUTE. **Statistical Analysis System: user's guide**. Version 9.1. Cary, 2003 [[Links](#)].

SOAJE, M.; VALDEZ, S.; BREGONZIO, C.; PENISSI, A.; DEIS, R.P. Dopaminergic mechanisms involved in prolactin release after mifepristone and naloxone treatment during late pregnancy in the rat. **Neuroendocrinology**, v.84, n.1, p.58-67, 2006. [[Links](#)].

TORTONESE, D.J. Interaction between hypothalamic dopaminergic and opioidergic systems in the photoperiodic regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in sheep. **Endocrinology**, v.140, n.2, p.750-757, 1999. [[Links](#)].

YUAN, Z.F.; YANG, S.C.; PAN, J.T. Effects of prolactin-releasing peptide on tuberoinfundibular dopaminergic neuronal activity and prolactina secretion in estrogen-treated female rats. **Journal of Biomedical Science**, v.9, n.2, p.112-118, 2002. [[Links](#)].

Data de recebimento: 09/04/2009

Data de aprovação: 02/10/2009