



Influência da temperatura sobre a função testicular

[*Influence of temperature on testicular function*]

"Revisão/Review"

Joane Isis Travassos **Vieira**, Taylane Alves da **Silva**, Williane Maria Pereira **Barbosa**,
Filipe Cássio Silva de **Lima**, Ellen Cordeiro Bento da **Silva***

¹Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

*Autor para correspondência/Corresponding author: E-mail: silva.ecb@gmail.com

Resumo

As células da linhagem germinativa são sensíveis a ação do calor, sendo a termorregulação um fator determinante para o sucesso reprodutivo. O aumento da temperatura testicular pode ocorrer devido a fatores internos ou externos e contribui para o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, induzindo, assim, a degeneração testicular e perda de células germinativas. Em adição, mudanças nos níveis de testosterona e de corticosteroides em animais submetidos ao estresse térmico podem ser observadas e interferem na capacidade reprodutiva dos mesmos. Por outro lado, em resposta ao calor e com finalidade protetora, há o aumento da síntese de proteínas de choque térmico (HSP). Desta forma, a quantidade e qualidade do sêmen e, conseqüentemente, a fertilidade são comprometidas pelo estresse térmico testicular, o que torna a realização de estudos que aprofundem o conhecimento sobre as alterações causadas indispensáveis, inclusive para a busca de terapias que preservem e reparem as funções testiculares.

Palavras-chave: estresse térmico; degeneração testicular; HSPs; ROS.

Abstract

Germ cells are sensitive to heat, thus thermoregulation is a determinant factor for reproductive success. The increase in testicular temperature can occur due to internal or external factors and contributes to the increased production of reactive oxygen and nitrogen species, which induces testicular degeneration and loss of germ cells. Furthermore, changes in testosterone and corticosteroid levels in animals submitted to heat shock can be observed and compromises the reproductive capacity. On the other hand, in response to heat, as a protection, an increase in synthesis of heat shock proteins (HSP) is observed. Therefore, the semen quantity and quality, consequently, the fertility are compromised by high temperatures, which makes necessary studies that furthers the knowledge on the changes caused, and that search for therapies that preserve and repair the testicular functions.

Keywords: heat shock; testicular degeneration; HSPs; ROS.

Introdução

O sucesso reprodutivo é dependente da temperatura, devido a sensibilidade das células da linhagem germinativa à ação do calor (Reece, 2006; Hansen, 2009). Os danos ocasionados pela elevação da temperatura testicular são severos e de recuperação lenta (Gabaldi et al., 1999), cujo principal indutor é considerado o estresse oxidativo (Hansen, 2009), uma vez que as altas temperaturas propiciam a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Kim et al., 2013). Por outro lado,

em resposta ao calor e com finalidade de proteção (Rockett et al., 2001), há o aumento da síntese de proteínas de choque térmico (HSP) (Pawar et al., 2013).

A ação deletéria do calor sobre a capacidade reprodutiva masculina, seja por mudanças climáticas seja por pirexia (Donin et al., 2007), é um problema observado em diferentes espécies animais. Dentre estas pode-se destacar os caprinos (Xavier et al., 2008), suínos (Wettemann et al.,

1974), ratos (Lue et al., 1999) e humanos (Bujan et al., 2000). Na espécie caprina, além da elevação da temperatura ambiental ser prejudicial à reprodução, a introdução de animais importados de regiões frias em regiões de clima quente (Xavier et al., 2008), como o Nordeste Brasileiro, mostra-se como uma problemática em termos de eficiência reprodutiva. Da mesma forma, são observadas variações entre raças quanto a susceptibilidade destes animais ao estresse pelo calor (Coelho et al., 2006) e, conseqüentemente, ao comprometimento da capacidade reprodutiva.

Entre os suínos, o estresse térmico pode ser considerado uma das principais causas de problemas reprodutivos, o que é agravado pelas condições de criação, visto que quando confinados não chafurdam (Donin et al., 2007) para a perda de calor (Reece, 2006). Por sua vez, para o homem, além das interferências ambientais e pirexia, o tipo de profissão é pontuado como fator de destaque no declínio da fertilidade. Isto está associado ao aumento da temperatura testicular acima do fisiológico, a exemplo do que ocorre com indivíduos que permanecem sentados por longos períodos, e resulta na redução das taxas de concepção (Bujan et al., 2000).

Com base no acima exposto, é perceptível a influências das alterações da temperatura testicular sobre a fisiologia destas gônadas e o desempenho reprodutivo do indivíduo do sexo masculino. Assim, foi objetivado com este trabalho, aprofundar os conhecimentos sobre o perfil das alterações reprodutivas, determinadas pelo estresse térmico testicular.

Estresse térmico

A temperatura é um fator que interfere diretamente nas funções teciduais, visto que os processos químicos e físicos são sensíveis às suas variações, podendo levar a alterações fisiológicas, hematológicas, hormonais, reprodutivas e produtivas (Reece, 2006; Souza et al., 2012). A elevação brusca da temperatura corporal está associada com a desnaturação de proteínas, inativação de enzimas, suprimento insuficiente de oxigênio, alteração na estrutura das membranas, desnaturação celular, entre outros. Por outro lado, a diminuição da mesma ocasiona redução ou interrupção dos processos metabólicos (Cunningham, 2004).

A falha fisiológica do animal em dissipar calor suficiente para manter a sua homeotermia é denominada, genericamente, estresse térmico

(West, 1999), o que pode resultar da ação de agentes agressores externos ou internos (Souza e Batista, 2012). Dentre os agentes externos destacam-se o estilo de vida, fatores comportamentais, ocupacionais e ambientais (Durairajanayagam et al., 2015). Por outro lado, como agentes internos tem-se o estado clínico resultante de condições fisiopatológicas (Durairajanayagam et al., 2015), tais como varicocele (Nascimento e Santos, 2003), orquite e epididimite (Nelson e Couto, 2015), além da obesidade (Palmer et al., 2012).

Temperaturas corporais e ambientais elevadas podem induzir à degeneração testicular, com conseqüente redução da porcentagem de espermatozoides férteis (Gabaldi e Wolf, 2002; Hafez e Hafez, 2004), bem como à alteração da esteroidogênese (Gabaldi e Wolf, 2002). Portanto, situações de estresse térmico testicular são associadas ao comprometimento da fertilidade masculina, em virtude da redução na qualidade e quantidade de espermatozoides (Coelho et al., 2006), particularmente resultante da destruição das células germinativas por apoptose (Rockett et al., 2001), o que também é observado após o estresse pelo frio (Rojas et al. 2017).

Em espécies que se caracterizam pela presença dos testículos na bolsa escrotal, é necessário que a temperatura das gônadas esteja entre 4° e 7°C abaixo da corporal, para que a espermatogênese ocorra normalmente (Reece, 2006). Em cavalos, a espermatogênese é desencadeada a uma temperatura testicular de 35°C (Ramires Neto et al., 2013), enquanto que nos suínos, devido ao escroto ser menos pendular e a transpiração menos eficiente, a diferença entre as temperaturas escrotal e retal são menores, em média de 3,2°C (Hafez e Hafez, 2004).

A termorregulação testicular é o resultado de diversos fatores tais como a ação da túnica dartus, do músculo cremastérico, o fluxo sanguíneo em contracorrente, a localização extra-abdominal na bolsa escrotal, a ausência de gordura subcutânea e a presença de glândulas sudoríparas (Gabaldi e Wolf, 2002). Portanto, qualquer problema que comprometa esses mecanismos pode acarretar distúrbios na espermatogênese (Abshenas et al., 2011).

A túnica dartus e o músculo cremáster permitem alterar a espessura e a área de superfície do escroto (Hafez e Hafez, 2004), relaxando ou contraindo, afastando ou aproximando os testículos da área inguino-abdominal, respectivamente

(Gabaldi e Wolf, 2002). Estas alterações são ocasionadas na dependência da temperatura do meio ambiente, facilitando a preservação do gradiente de temperatura abdomino-testicular (Gabaldi e Wolf, 2002).

Por sua vez, a disposição das veias do plexo pampiniforme, circundando a artéria testicular, permite um fluxo sanguíneo contracorrente e a troca de calor entre o sangue venoso e arterial, de modo que o primeiro é aquecido e o segundo resfriado, a fim de que a função testicular não seja comprometida pelo calor (Hafez e Hafez, 2004). Outra ação do plexo pampiniforme é para a diminuição da pressão de pulso do sangue arterial que chega aos testículos (Reece, 2006).

A localização extra-abdominal dos testículos na bolsa escrotal e o escroto penduloso aumentam a área de superfície para dissipar calor, em relação ao ambiente, e permitem que os testículos fiquem distantes do corpo do animal (Gabaldi e Wolf, 2002). Em adição, a pele escrotal delgada possui receptores de temperatura, pouca gordura subcutânea e por ser relativamente sem pelos, além de possuir sistemas sanguíneo e linfático bem desenvolvidos, facilita a perda térmica (Gabaldi e Wolf, 2002; Hafez e Hafez, 2004). A liberação de calor pela ação das glândulas sudoríparas, presentes no escroto, também é de grande importância para a termorregulação (Hafez e Hafez, 2004; Reece, 2006), a depender das espécies animais.

Principais fatores externos como causa do estresse térmico testicular

Fatores climáticos de regiões tropicais, tais como temperatura, umidade do ar e radiação solar interferem diretamente no desempenho reprodutivo dos animais, com destaque para os oriundos de regiões temperadas. Isto é agravado por práticas de manejo inadequadas, com destaque para falhas no conforto térmico de instalações (Perissinotto et al., 2009), do que resulta o estresse térmico que é revelado pela inabilidade produtiva do animal, possível degeneração testicular (Cunha et al., 2015) e mudanças no comportamento sexual (Souza et al., 2012). Em virtude da degeneração testicular, parâmetros espermáticos, como a concentração celular, são afetados (Silva et al., 2005), o que compromete a fertilidade masculina (Garcia, 2006).

Atualmente, no sistema de exploração pecuária observa-se uma crescente exigência pela maior produtividade dos rebanhos, fato pelo qual

muitos produtores das regiões tropicais têm optado pela aquisição de animais oriundo de clima temperado, em virtude do maior potencial produtivo (Silva et al., 2002). Contudo, estes são pouco adaptados às condições dos trópicos, onde frequentemente os fatores ambientais não compactuam com a amplitude ideal de conforto térmico, interferindo negativamente no desempenho dos mesmos (Façanha et al., 2013). Portanto, para aumentar a produtividade das criações nestas áreas, deve ser ressaltada a importância da utilização de animais mais adaptados ao clima (Souza et al., 2012).

Em adição, devido à crescente demanda de produção de alimentos em grande escala, os sistemas de confinamento também se destacam como uma importante alternativa. Contudo, assim como a temperatura ambiental propriamente dita, deve-se ressaltar a importância do microclima das instalações de criações, das mais variadas espécies, para permitir melhores níveis de produção, sem comprometer aspectos reprodutivos e de saúde geral dos animais criados em sistemas intensivos (Perissinotto et al., 2009).

Principais fatores internos como causa do estresse térmico testicular

Conforme já descrito, na maioria dos mamíferos, os testículos são mantidos a uma temperatura mais baixa do que a corporal para que sejam produzidos espermatozoides férteis (Gabaldi e Wolf, 2002), uma vez que a exposição deste órgão a temperaturas elevadas causa degeneração das células germinativas (Durairajanayagam et al. 2015). Em contrapartida, algumas enfermidades acarretam a elevação da temperatura testicular e podem gerar danos permanentes às células de linhagem germinativa, com comprometimento da espermatogênese e esteroidogênese (Gabaldi e Wolf, 2002). Dentre estas pode-se destacar a varicocele, o criptorquidismo, a orquite, a epididimite e a dermatite escrotal.

A varicocele é uma enfermidade caracterizada pela dilatação das veias do plexo pampiniforme e das veias cremastéricas, do que resulta o aumento da pressão hidrostática nos vasos sanguíneos testiculares (Nascimento e Santos, 2003). Como consequência disto há a atrofia testicular, aumento do volume do escroto (Carlton e Mcgavin, 1998), comprometimento da termorregulação gonadal e consequente degeneração dos testículos (Nascimento e Santos, 2003). Deste modo, a qualidade do sêmen e a

fertilidade são prejudicadas (Carlton e McGavin, 1998). A origem dessa patologia ainda não está totalmente esclarecida, entretanto, acredita-se que haja predisposição genética (Mobini et al., 2004).

O criptorquidismo é uma alteração do sistema reprodutor masculino de caráter hereditário, mais comum em equinos e suínos, que se caracteriza pela ausência de um ou de ambos os testículos na bolsa escrotal, por falha durante a migração (Hafez e Hafez, 2004; Nelson e Couto, 2015). Testículos criptorquídicos podem permanecer na cavidade abdominal, no anel inguinal ou no canal inguinal (Domingos e Salomão, 2011), sendo, portanto, expostos a temperatura corporal que, por ser superior a ideal para o desempenho destas gônadas, compromete a espermatogênese e conduz à atrofia do testículo e epidídimo retidos (Hafez e Hafez, 2004). Deste modo, indivíduos criptorquídicos bilaterais são estéreis e os unilaterais subférteis (Nascimento e Santos, 2003). Apesar disso, esta patologia não compromete a produção de andrógenos, visto que embora haja diminuição do número de células de Leydig, estas hipertrofiam e aumentam suas organelas (Hernández-Yáñez et al., 1999).

A orquite e a epididimite são reações inflamatórias nos testículos e epidídimos, respectivamente, que podem ser imunomediadas ou infecciosas (Carvalho Jr. et al., 2010; Nelson e Couto, 2015). Mais comumente, resultam da invasão destas estruturas por agentes bacterianos ou virais, de forma ascendente ou descendente (Domingos e Salomão, 2011). Ambas podem desencadear a degeneração testicular (Carlton e McGavin, 1998), com comprometimento da espermatogênese e consequente promoção de subfertilidade, que pode evoluir para infertilidade (Carvalho Jr. et al., 2010), como consequência do quadro inflamatório, que se caracteriza por edema e hipertermia local (Nelson e Couto, 2015).

Por sua vez, a dermatite escrotal pode resultar de traumas, contato com irritantes, hipersensibilidade, queimaduras pelo calor, queimaduras pelo frio, tosquia, dermatopatias e outras patologias escrotais (McGavin e Zachary, 2009; Nelson e Couto, 2015). O calor gerado durante o processo inflamatório prejudica os mecanismos termorreguladores do escroto, levando a degeneração testicular (Carlton e McGavin, 1998), com insultos térmicos à espermatogênese (McGavin e Zachary, 2009) e até à infertilidade (Nelson e Couto, 2015).

Agentes oxidantes e estresse oxidativo

As células espermáticas, assim como todas as demais, produzem espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (RNS). As ROS são uma variedade de moléculas e radicais livres produzidos nos sistemas biológicos a partir do oxigênio (Ferreira e Matsubara, 1997), instáveis, altamente reativas e, em geral, com um número não pareado de elétrons de valência (Merve e Elmas, 2016). O mesmo se aplica às RNS, sendo que estas são derivadas do nitrogênio (Silva e Guerra, 2010). Ambas são necessárias às funções orgânicas, quando em equilíbrio, como um processo contínuo e fisiológico, mas tornam-se deletérias quando em excesso (Vasconcelos et al., 2007).

A elevação exacerbada dos níveis de oxidantes é promovida por mudanças no balanço redox dos sistemas biológicos, em virtude do desequilíbrio entre a geração dos compostos oxidantes e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante (Halliwell e Whiteman, 2004). Esta condição é denominada estresse oxidativo (Vasconcelos et al., 2007) e pode levar ao comprometimento da estrutura, sobrevivência e função celular (Silva e Guerra, 2010). Assim, o balanço redox em líquidos biológicos, organelas, células ou tecidos é determinante e promovido pelos antioxidantes (Vasconcelos et al., 2007).

Os mecanismos de geração dos agentes oxidantes ocorrem, normalmente, nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma, podendo ser favorecidos pelos íons ferro e cobre (Koury e Donangelo, 2003). Vale ressaltar que as mitocôndrias, por meio da cadeia transportadora de elétrons, são a fonte geradora predominante de ROS (Turrens, 2003). Carboidratos, lipídios, proteínas e ácidos nucléico são os principais substratos moleculares das ROS (Ortega et al., 2003) e a oxidação destes conduz a perda de funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático (Turrens, 2003; Halliwell e Whiteman, 2004).

Em condições fisiológicas, os espermatozoides produzem níveis basais de ROS, a fim de garantir suas funções fisiológicas como capacitação, hiperativação, reação acrossomal e fertilização (Agarwal e Saleh, 2002; Abshenas et al., 2011). Em contrapartida, as membranas destes gametas são ricas em ácidos graxos poliinsaturados, o que os torna mais susceptíveis à peroxidação lipídica, na presença de níveis elevados de oxidantes (Abshenas et al., 2011; Merve

e Elmas, 2016). Devido a este fato, o estresse oxidativo é apontado como um mediador da disfunção espermática e, conseqüentemente, da infertilidade do macho (Agarwal e Saleh, 2002; Merve e Elmas, 2016), podendo causar nestes gametas perda da motilidade e enzimas intracelulares, além de lesões no DNA (Valença e Guerra, 2007).

A excessiva produção de oxidantes pode ser intermediada pelo choque térmico, dos quais resultam danos severos às células da linhagem espermatogênica, mesmo após curta exposição ao calor (Ishii et al., 2005). Assim, o insulto oxidativo compromete a capacidade reprodutiva dos animais (Andrade et al., 2010), uma vez que o desequilíbrio na produção de oxidantes e antioxidantes, aparece como um denominador comum em vários processos patológicos, nos quais os resultados são os danos teciduais e a morte celular (Turrens, 2003). Por este fato, os efeitos prejudiciais dos oxidantes devem ser evitados, sendo essencial para isto a compreensão do funcionamento dos mesmos (Valença e Guerra, 2007).

Morte celular: fatores apoptóticos e necróticos

Segundo Curtin et al. (2002) o estresse oxidativo e o estado redox de uma célula desempenha papel de extrema importância na regulação da apoptose, uma forma rigorosamente controlada de morte celular, na qual a célula desencadeia a sua destruição. Assim, a apoptose ou morte celular programada é um dos processos mais importantes para o desenvolvimento normal dos organismos, visto que promove a eliminação de células danificadas ou defeituosas (Grivicich et al., 2007). Entretanto, apesar de constituir um mecanismo de renovação celular, esta também pode ser observada em processos patológicos (Anazetti e Melo, 2007).

São característicos da apoptose o encolhimento citoplasmático, condensação da cromatina, perda de aderência com a matriz extracelular, fragmentação e degradação do DNA, assim como a formação de corpos apoptóticos (Betts e King, 2001; Grivicich et al., 2007). Os corpos apoptóticos são limitados pela membrana plasmática, contêm parte das organelas citoplasmáticas condensadas e/ou fragmentos nucleares e, após serem reconhecidos, são fagocitados (Grivicich et al., 2007).

O desencadeamento da apoptose pode ocorrer pelas vias extrínseca (desencadeada por

receptores) ou intrínseca (mitocondrial). A via extrínseca é acionada quando sinais externos ativam receptores específicos da membrana plasmática, enquanto que a via intrínseca é disparada por sinais oriundos do interior da própria célula e que são capazes de estimular genes pró-apoptóticos (McGavin e Zachary, 2009). Ambas as vias, aparentemente, convergem para o passo seguinte da cadeia apoptótica, que inclui a clivagem de proteínas chaves (Bax, Bak, Bcl2), responsáveis pela manutenção da célula viva (Betts e King, 2001).

Durante a apoptose ocorre a maior produção de agentes oxidantes pelas células, bem como a redução da presença e atividade de enzimas antioxidantes (Setchell, 2006). Disto resulta a peroxidação lipídica durante o estresse oxidativo, que é altamente tóxica aos espermatozoides e pode causar irreversível perda de motilidade dos gametas (Bhardwaj et al., 2000), dentre outras alterações que comprometem a fertilidade do animal.

Por outro lado, a morte celular por necrose é estabelecida em resposta à injúria severa às células e caracteriza-se, morfológicamente, por turgidez citoplasmática e mitocondrial, ruptura da membrana plasmática e liberação do conteúdo extracelular (Anazetti e Melo, 2007). Assim, as diferenças morfológicas e bioenergéticas apontam para a apoptose como uma forma ativa ou programada de morte celular, em contraste à necrose, que é referida como uma morte celular descontrolada ou patológica, causada por exposição de células a condições tais como força mecânica, calor ou frio (Zong e Thompson, 2006).

A produção excessiva de ROS, que conduz ao estresse oxidativo, danos de moléculas intracelulares e organelas, também ocasiona necrose celular (Zong e Thompson, 2006). Durante o processo de morte celular por necrose ocorrem alterações da função mitocondrial e diminuição abrupta na produção de ATP. Isto interfere diretamente na função da bomba Na^+/K^+ , causando tumefação celular, devido ao aumento de Na^+ citosólico, e adicional aumento do Ca^{2+} citosólico, o que provoca a ativação de fosfolipases e proteases que, juntamente com o aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), induzem a ruptura da membrana plasmática. A partir disto, ocorre o extravasamento do conteúdo celular, com subsequente migração de macrófagos e ativação do sistema de defesa (Anazetti e Melo, 2007).

Proteínas de choque térmico (HSPs)

As células, em sua totalidade, possuem mecanismos específicos para a defesa contra as agressões e condições estressantes às quais são expostas (Castro et al., 2013). As proteínas de choque térmico (HSPs) são grupos únicos de proteínas cuja função não é amplamente conhecida, mas que se destacam pela ação protetora que exercem nos organismos, em resposta a diversos tipos de impactos estressantes sofridos. (Huang et al., 2000; Tran et al., 2010).

As HSPs estão presentes no citoplasma, mitocôndrias, retículo endoplasmático e núcleo das células (Beachy et al., 2007), representando uma das classes de moléculas mais evolutivamente conservadas e que desempenham papel fundamental na manutenção da homeostase celular (Sreedhar e Csermely, 2004). Em condições fisiológicas, atuam auxiliando no dobramento, transporte e degradação de proteínas (Whitley et al., 1999). Por outro lado, durante o estresse, evitam a agregação e promovem a recuperação de proteínas danificadas (Beachy et al., 2007). Em suma, as HSPs degradam as proteínas instáveis, dissociam complexos proteicos, previnem a agregação de proteínas, controlam a atividade de proteínas reguladoras e remodelam proteínas com conformação alterada (Garrido et al., 2001).

Em situação de estresse térmico pode-se verificar um aumento nos níveis de HSP70, que está localizada no citoplasma e núcleo de todos os tipos celulares (Romanucci et al., 2006), por atuarem em situação de termotolerância (Tran et al., 2010; Castro et al., 2013), com ação antiapoptótica (Castro et al., 2013). A HSP70 não apenas atua como um regulador da p53, um receptor envolvido na apoptose via extrínseca, mas é também envolvido na apoptose intrínseca, causando um aumento no citocromo C, necessário para a ativação da caspase (cisteína-protease aspática) (Durairajanayagam et al., 2015). Apesar disso, a quantidade dessa proteína no ejaculado tem sido correlacionada com a qualidade do sêmen, de modo que uma menor concentração da HSP70 é indicativo de baixa qualidade seminal (Huang et al., 2000).

Após o choque térmico, são encontradas ainda HSP27 e 90 nas células de Sertoli, espermatogônias, espermatócitos e espermátides, em concentrações elevadas e com mobilidade entre o citoplasma e o núcleo. (Biggiogera et al., 1996). Os membros da família HSP90, composta de duas

isoformas [HSP90 α (forma induzível) e HSP90 β (forma constitutiva)] (Romanucci et al., 2006), são os mais abundantes nas células dos mamíferos (Powers e Workman, 2007; Ferrario e Gomer, 2009). Estes totalizam 1 a 2% das proteínas do citoplasma (Powers e Workman, 2007) e sua síntese aumenta com o estresse (Whitley et al., 1999).

Alterações no perfil hormonal ocasionados pelo estresse térmico

Testosterona

A testosterona é o hormônio reprodutivo de maior predominância no macho e suas funções estão relacionadas com as manifestações da libido, o início da espermatogênese, a atividade secretora dos órgãos acessórios, as características sexuais secundárias (Reece, 2006) e a função epididimária (Reece, 2006). Portanto, este hormônio esteroide regula numerosas funções neuroendócrinas e comportamentais dos animais (Pacák e Palkovits, 2001), devendo para tal estar em níveis adequados no organismo.

Aproximadamente, 95% da testosterona circulante no sangue têm origem testicular, sendo o restante liberado pelas glândulas adrenais (Dadoune e Demoulin, 1993). Este hormônio atua por meio da sensibilização de receptores de andrógenos, tanto em sua forma original como na de dihidrotestosterona, que é considerada duas a três vezes mais bioativa (Reece, 2006).

Referente ao perfil da testosterona em animais expostos a condições de estresse térmico, os relatos da literatura são controversos. Alguns estudos demonstram que a elevação da temperatura testicular determina efeitos negativos sobre a secreção deste hormônio (Sidibe et al., 1992), enquanto outros revelam que o nível plasmático de testosterona pode estar aumentado na fase inicial do estresse térmico agudo (Wingfield e Sapolsky, 2003). Segundo Rasooli et al. (2010), as diferenças verificadas sobre as alterações no perfil da testosterona, após a exposição testicular ao calor, podem estar relacionadas ao tipo de exposição térmica, ou seja, se crônica ou aguda.

Cortisol

O cortisol é um hormônio produzido no córtex adrenal e cuja função é, especialmente, a regulação do metabolismo basal (Koopmans et al., 2005). A concentração deste hormônio tem sido

amplamente utilizada para verificar o nível de estresse a que animais são submetidos (Maria et al., 2004). Isto porque os fatores estressantes ambientais acionam os mecanismos de regulação endócrina, o que produz uma resposta no organismo animal, por meio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Günther, 1988). Desta resposta, há o aumento na síntese e consequente concentração do cortisol no organismo, o qual estimula ajustes fisiológicos, que permitem tolerar ao estresse (Silanikove, 2000).

Em resposta ao estresse térmico, o hipotálamo estimula a liberação do hormônio liberador da corticotropina (CRH), que age sobre a hipófise anterior para liberar hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Por sua vez, o ACTH atua no córtex adrenal para que este produza glicocorticóides, principalmente o cortisol (Silanikove, 2000). Dentre os ajustes fisiológicos que a liberação de cortisol propicia destaca-se a ação na fase aguda do estresse térmico, associada a redução nas concentrações dos hormônios tireoidianos livres (triiodotironina-T3 e tiroxina - T4) são reduzidas, a fim de diminuir a produção de calor metabólico (Salem et al., 1991).

Apesar das adaptações ao estresse térmico descritas acima, há consideráveis diferenças entre espécies e indivíduos, no que se refere à capacidade de ajuste às variações sazonais (Nazki e Rattan, 1991). Além disso, apesar das adaptações necessárias à sobrevivência, em um organismo sob estresse, os glicocorticóides da adrenal podem interferir adversamente nas funções reprodutivas (Mesquita et al., 2009). Isto se deve ao fato de comprometerem a liberação do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH) e, assim, dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH), com comprometimento da androgênese e espermatogênese não atuarem apropriadamente (Micheletti et al., 2012).

Considerações Finais

Com base no anteriormente descrito, torna-se evidente que as células da linhagem germinativa são sensíveis à ação da temperatura, do que podem resultar danos severos devido a geração e atuação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Neste contexto, qualquer processo que determine estresse térmico pode induzir à degeneração testicular e perda de células via apoptose ou necrose, com comprometimento da fertilidade masculina, apesar da resposta dada pelo organismo com o aumento da síntese de proteínas de choque térmico (HSP).

Além disso, mudanças nos níveis de testosterona e de corticosteroides dos animais submetidos ao estresse térmico podem ser observadas e correlacionadas com a eficiência reprodutiva dos indivíduos. Diante do exposto, o conhecimento aprofundado das alterações promovidas pelo estresse térmico testicular é indispensável para que sejam buscadas, inclusive, terapias de preservação e reparo das funções destas gônadas.

Referências

- Abshenas, J.; Babaei, H.; Zare, M. H.; Allahbakhshi, A.; Sharififar, F. The effects of green tea (*Camellia sinensis*) extract on mouse semen quality after scrotal heat stress. **Veterinary Research Forum**, 2(4): 242-247, 2011.
- Agarwal, A.; Saleh, R.A. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. **Urologic Clinics of North America**, 29(4): 817-27, 2002.
- Anazetti, M.C.; Melo, P.S. Morte Celular por Apoptose: uma visão bioquímica e molecular. **Metrocamp Pesquisa**, 1(1): 37-58, 2007.
- Andrade, E.R.; Melo-Sterza, F.A.; Seneda, M.M.; Alfieri, A.A. Consequências da produção das espécies reativas de oxigênio na reprodução e principais mecanismos antioxidantes. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, 34(2): 79-85, 2010.
- Beachy, S.H.; Kisailus, A.J.; Repasky, E.A.; Subject, J.R.; Wang, X.Y.; Kazim, A.L. Engineering secretable forms of chaperones for immune modulation and vaccine development. **Methods**, 43(3): 184-93, 2007.
- Betts, D.H.; King, W.A. Genetic regulation of embryo death and senescence. **Theriogenology**, 3(2): 81-91, 2001.
- Bhardwaj, A.; Verna, A.; Majundar, S.; Khanduja, K.L. Status of vitamin E and reduced glutathione in semen of oligozoospermic and azoospermic patients. **Asian Journal of Andrology**, 2(3): 225-8, 2000.
- Biggiogera, M.; Tanguay, R.M.; Marim, R.; Wu, Y.T.E.; Fakan, S. Localization of heat shock proteins in mouse male germ cells: an immunoelectron microscopical study. **Experimental Cell Research**, 229(1): 77-85, 1996.
- Bujan, L.; Daudin, M.; Charlet, J.P.; Thonneau, P.; Mieusset, R. Increase in scrotal temperature in car drivers. **Human Reproduction**, 15(6): 1355-1357, 2000.

- Carlton, W.W.; McGavin, M.D. Sistema reprodutor do macho. In: **Patologia veterinária especial de Thompson**. Porto Alegre: Artmed, 1998. p. 573-589.
- Carvalho Jr, C.A.; Xavier, M.N.; Costa, L.F.; Silveira, S.S.; Sant'anna, F.M.; Borges, A.M.; Gouveia, A.M.G.; Santos, R.L. Agentes infecciosos que podem promover infertilidade em machos da espécie ovina. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, 34(3): 160-167, 2010.
- Castro, S.V.; Lobo, C.H.; Figueiredo, J.R.; Rodrigues, A.P.R. Proteínas de choque térmico hsp 70: estrutura e atuação em resposta ao estresse celular. **Acta Veterinaria Brasilica**, 7(4): 261-271, 2013.
- Coelho, L.A.; Sasa, A.; Nader, C.E.; Celeguini, E.C.C. Características do ejaculado de caprinos sob estresse calórico em câmara bioclimática. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 58(4): 544-549, 2006.
- Cunha, M.S.; Bonato, D.V.; Taira, A.R.; Teixeira, P.P.M. Degeneração Testicular em machos: dos animais ao homem. **Revista Investigação**, 14(6): 54-61, 2015.
- Cunningham, J.G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 454p.
- Curtin, J.F.; Donovan, M.; Cotter, T.G. Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. **Journal of Immunological Methods**, 265(1-2): 49-72, 2002.
- Dadoune, J.; Demoulin, A. Structure and functions of testis. In: Thibault C., Levasseur M.C, Hunter R.H.F. **Reproduction in mammals and man**. Paris: Ellipses, 1993. p.227- 255.
- Domingos, T.C.S.; Salomão, M.C. Meios de diagnóstico das principais afecções testiculares em cães: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, 35(4): 393-9, 2011.
- Donin, D.S.; Heinemann, R.; Moreira, N. Estresse térmico e suas consequências sobre as características do sêmen de machos suínos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, 31(4): 456-461, 2007.
- Durairajanayagam, D.; Agarwal, A.; Ong, C. Cause, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. **Reproductive BioMedicine Online**, 30: 14-27, 2015.
- Façanha, D.A.E., Chaves, D.F.; Morais, J.H.G.; Vasconcelos, A.M.; Costa, W.P.; Guilhermino, M.M. Tendências metodológicas para avaliação da adaptabilidade ao ambiente tropical. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, 14(1): 91-103, 2013.
- Ferrario, A.; Gomer, C.J. Targeting the 90 kDa heat shock protein improves photodynamic therapy. **Cancer Letters**, 289(2): 188-94, 2009.
- Ferreira, A.L.A.; Matsubara, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista Associação Médica Brasileira**, 43(1): 61-8, 1997.
- Gabaldi, S.H.; Define, R.M.; Barros, C.M.Q.; Mascaro, K.; Kastelic, J.P.; Rosa, G.J.M. Efeitos da elevação da temperatura testicular nas características espermáticas em touros Nelore. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, 23(3): 222-224, 1999.
- Gabaldi, S.H.; Wolf, A. A importância da termorregulação testicular na qualidade do sêmen em touros. **Ciências Agrárias Saúde**, 2(2) 66-70, 2002.
- Garcia, A.R. Influência de fatores ambientais sobre as características reprodutivas de búfalos do rio (*Bubalus bubalis*). **Revista de Ciências Agrárias**, 45, 2006.
- Garrido, C.; Gurbuxani, S.; Ravagnan, L.; Kroemer, G. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. **Biochemical and Biophysical Research**, 286(3): 433-442, 2001.
- Grivicich, I.; Regner, A.; Rocha, A.B. Morte Celular por Apoptose. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 53(3): 335-343, 2007.
- Günther, K.D. Stress behaviour of animals and its effect on the mineral balance. **Animal Research and Development**, 27: 16-33, 1988.
- Hafez, E.S.S.E.; Hafez, B. **Reprodução animal**. 7ª ed. São Paulo: Manole, 2004. 513p.
- Halliwell, B.; Whiteman, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **British Journal of Pharmacology**, 142(2): 231-55, 2004.
- Hansen, P.J. Effects of heat stress on mammalian reproduction. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**, 364: 3341-3350, 2009.
- Hernández-Yáñez, L.; Marín-Lopez, G.; Vélchez-Martínez, J.; Bishop, W. Funcionalidad de las células de Leydig em criptorquidia y varicocele experimentales em ratas. **Investigación Clínica**, 40(2): 95-108, 1999.
- Huang, S.Y.; Kuo, Y.H.; Lee, Y.P.; Tsou, H.L.;

- Lin, E.C.; Ju, C.C.; Lee, W.C. Association of heat shock protein 70 with semen quality in boars. **Animal Reproduction Science**, 63(3-4): 231-40, 2000
- Ishii, T. Accelerated impairment of spermatogenic cells in SOD1-knockout mice under heat stress. **Free Radical Research**, 39(7): 697-705, 2005.
- Kim, J.E.; Shin, M.H.; Chung, J.H. Epigallocatechin-3-gallate prevents heat shock-induced MMP-1 expression by inhibiting AP-1 activity in human dermal fibroblasts. **Archives of Dermatological Research**, 305: 595-602, 2013.
- Koopmans, S.J.; Meulen, J.V.D.; Dekker, R.; Corbijn, H.; Mroz, Z. (2005). Diurnal rhythms in plasma cortisol, insulin, glucose, lactate and urea in pigs fed identical meals at 12-hourly intervals. **Physiology & Behavior**, 84: 497-503, 2005.
- Koury, J.C.; Donangelo, C.M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Revista de Nutrição**, 16(4): 433-441, 2003.
- Lue, Y.H.; Hikim, A.P.S.; Swerdloff, R.S.; Im, P.; Taing, K.S.; Bui, T.; Leung, A.; Wang, C. Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: role of intratesticular testosterone on stage specificity. **Endocrinology**, 140(4): 1709-1717, 1999.
- Maria, G.A.; Villarroel, M.; Chacón, G.; Gebresenbet, G. Scoring system for evaluating the stress to cattle of commercial loading and unloading. **Veterinary Record**, 154(26): 818-21, 2004.
- McGavin, M.D.; Zachary, J.F. **Bases da patologia em veterinária**, 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 1476p.
- Merve, C.; Elmas, C. The Effects of oxidative stress and some of the popular antioxidants on reproductive system: a mini review. **Journal of Nutrition & Food Sciences**, 6(2): 464, 2016.
- Mesquita, S.F.P.; Nicolielo, M.; Barbieri, M.F.; Michiyori, B.T.; Silva, E.R.; Klein, M.O.; Rosa, J.L.; Cavariani, M.M.; Camargo, I.C.C. Efeitos do estresse induzido por imobilização na prenhez da rata. **Revista Brasileira de Zootecias**, 11(3): 277-282, 2009.
- Micheletti, T.; Cubas, Z.S.; Moraes, W.; Oliveira, M.J. Reprodução natural de felídeos selvagens em cativeiro: dificuldades e orientações. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, 36(1): 39-43, 2012.
- Mobini, S.; Heath, A.M.; Pugh, D.G. Teriogenologia de Ovinos e caprinos. In: Pugh, D.G. **Clínica de ovinos e caprinos**. São Paulo: Roca, 2004. p. 145-208.
- Nascimento, E.F.; Santos, R.L.A. Patologias do epidídimo e do cordão espermático. In: **Patologia da reprodução dos animais domésticos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 105-109.
- Nazki, A.R.; Rattan, P.J.S. Some hormonal and biochemical characteristics of blood in sheep as related to different seasonal environments. **Indian Veterinary**, 68: 28-32, 1991.
- Nelson, R.W.; Couto, C.G. Distúrbios do sistema reprodutor. In: **Medicina interna de pequenos animais**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 897-965.
- Ortega, A.M.; Izquierdo, A.C.; Gómez, J.J.H. Peroxidación lipídica y antioxidantes en la preservación de semen. Una revisión. **Interciencia**, 28(12): 699-704, 2003.
- Pacák, K.; Palkovits, M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. **Endocrine Reviews**, 22(4): 502-548, 2001.
- Palmer, N.O.; Bakos, H.W.; Fullston, T.; Lane, M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. **Spermatogenesis**, 2(4): 253-263, 2012.
- Pawar, H.N.; Agrawal, R.K.; Brah, R.G.S. Expression, purification and characterization of recombinant Heat Shock Protein 70 (HSP70) from sheep and goat species. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, 2(11): 440-452, 2013.
- Perissinotto, M.; Moura, D.J.; Cruz, V.F.; Souza, S.R.L.; Lima, K.A.O.; Mendes, A.S. Conforto térmico de bovinos leiteiros confinados em clima subtropical e mediterrâneo pela análise de parâmetros fisiológicos utilizando a teoria dos conjuntos fuzzy. **Ciência Rural**, 39(5): 1492-1498, 2009.
- Powers, M.V.; Workman, P. Inhibitors of the heat shock response: Biology and pharmacology. **FEBS Letters**, 581(19): 3758-69, 2007.
- Ramires Neto, C.; Monteiro, G.A.; Delfiol, D.J.Z.; Farrasa, M.C.; Dell'Aqua JR, J.A.; Papaa, F.O.; Alvarenga, M.A. The relationships between scrotal surface temperature, age and sperm quality in stallions. **Livestock Science**, 157:358-363, 2013.
- Rasooli, A.; Taha, J.M.; Nouri, M.; Mohammadian, B.; Barati, F. Effects of chronic heat stress on

- testicular structures, serum testosterone and cortisol concentrations in developing lambs. **Animal Reproduction Science**, 117(1): 55-59, 2010.
- Reece, W.O. **DUKES fisiologia dos animais domésticos**. 12^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2006. 926p.
- Rockett, J.C.; Mapp, F.L.; Garges, J.B.; Luft, J.C.; Mori, C.; Dix, D.J. Effects of hyperthermia on spermatogenesis, apoptosis, gene expression, and fertility in adult male mice. **Biology of Reproduction**, 65: 229-239, 2001.
- Rojas, J., Fahiel, C., Socorro, R.M.; Stress and cell death in testicular cells. **Andrology**, 6:183, 2017.
- Romanucci, M.; Marinelli, A.; Sarli, G.; Salda, L.D. Heat shock protein expression in canine malignant mammary tumours. **BMC Cancer**, 27(6): 171, 2006.
- Salem, M.H.; El-Sherbiny, A.A.; Khalil, M.H.; Yousef, M.K. Diurnal and seasonal rhythm in plasma cortisol, triiodothyronine and thyronine as effected by the wool coat in Barki sheep. **Indian Journal Animal Science**, 61(9): 946-951, 1991.
- Setchell, B.P. The effects of heat on the testes of mammals. **Animal Reproduction**, 3(2): 81-91, 2006.
- Sidibe, M.; Franco, L.A.; Fredriksson, G.; Madej, A.; Malmgren, L. Effects on testosterone, LH and cortisol concentrations and on testicular ultrasonographic appearance of induced testicular degeneration in bulls. **Acta Veterinaria Scandinavica**, 33:191-196, 1992.
- Silanikove, N. Effects of heat stress on the welfare of extensively managed domestic ruminants. **Livestock Production Science**, 67(1): 1-18, 2000.
- Silva, E.C.B.; Guerra, M.M.P. Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio: produção e efeitos sobre a integridade estrutural e funcional dos espermatozoides. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, 13(1/2/3): 9- 16, 2010.
- Silva, G.A.; Souza, B.B.; Alfaro, C.E.P.; Azevedo, S.A.; Azevedo Neto, J.; Silva, E.M.N.; Silva, A.K.B. Efeito das épocas do ano e de turno sobre os parâmetros fisiológicos e seminais de caprinos no semi-árido paraibano. **Agropecuária Científica no Semi-Árido**, 1: 07-14, 2005.
- Silva, I.J.O.; Pandorfi, H.; Acararo Junior, I.; Piedade, S.M.S.; Moura, D.J. Efeitos da climatização do curral de espera na produção de leite de vacas Holandesas. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 31(5): 2036-2042, 2002.
- Souza, B.B.; Batista, N.L. Os efeitos do estresse térmico sobre a fisiologia animal. **Agropecuária Científica no Semiárido**, 8(3): 06-10, 2012.
- Souza, P.T.; Sallesi, M.G.F.; Araújo, A.A. Impacto do estresse térmico sobre a fisiologia, reprodução e produção de caprinos. **Ciência Rural**, 42(10): 1888-1895, 2012.
- Sreedhar, A.S.; Csermely, P. Heat shock proteins in the regulation of apoptosis: new strategies in tumor therapy a comprehensive review. **Pharmacology & Therapeutics**, 101(3): 227-57, 2004.
- Tran, P.L.; Kim, S.A.; Choi, H.S.; Yoon, J.H.; Ahn, S.G. Epigallocatechin-3-gallate suppresses the expression of HSP70 and HSP90 and exhibits anti-tumor activity in vitro and in vivo. **BMC Cancer**, 10: 276, 2010.
- Turrens, J.F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. **The Journal of Physiology**, 552(335-344): 1469-7793, 2003.
- Valença, R.M.B.; Guerra, M.M.P. Espécies reativas ao oxigênio (ROS) e a utilização de antioxidantes na criopreservação do sêmen suíno. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, 31(1): 47-53, 2007.
- Vasconcelos, S.M.L.; Goulart, M.O.F.; Moura, J.B.F.; Manfredini, V.; Benfato, M.S.; Kubota, L.T. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, 30(5): 1323-1338, 2007.
- West, W.J. Nutritional strategies for managing the heat-stressed dairy cow. **Journal of Animal Science**, 77(2): 21-35, 1999.
- Wettemann, R.P.; Wells, M.E.; Omtvedt, I.T.; Pope, C.E.; Turman, E.J.; Mahoney, G.W.A.; Williams, T.W. Reproductive performance of boars after exposure to elevated ambient temperature. **Animal Science Research**, 204-209, 1974.
- Whitley, D.; Goldberg, S.P.; Jordan, W.D. Heat shock proteins: A review of the molecular chaperones. **Journal of Vascular Surgery**, 29:748-751, 1999.
- Wingfield, J.C.; Sapolsky, R.M. Reproduction and resistance to stress: when and how. **Journal Neuroendocrinology**, 15: 711-724, 2003.
- Xavier, G.C.; Maymone, A.C.M.; Soares, P.C.; Silva Jr, V.A.; Guerra, M.M.P. Suplementação

dietética com Selênio e Vitamina E nos parâmetros seminais de caprinos induzidos à insulação escrotal. Acta Scientiarum. **Animal Sciences**, 30(1): 103-111, 2008.

Zong, W.X.; Thompson, C.B. Necrotic death as a cell fate. **Genes & Development**, 20(1): 1-15, 2006.