

RESUMO

Dolores P. Pardini

O propósito desta revisão é focalizar o exercício como modulador da reprodução humana, resumir e integrar os dados atuais referentes ao eixo hipotálamo-hipófise-gonadal na mulher atleta. A prevalência de disfunção menstrual, tal como fase lútea deficiente, oligomenorréia, amenorréia e retardo puberal, é maior entre o grupo de mulheres atletas quando comparado à população geral. Vários fatores podem predispor e contribuir para o desenvolvimento das irregularidades menstruais durante o programa de atividade física, sendo considerados fatores de risco, entre eles, baixo peso, teor de gordura corporal e estados hipoestrogênicos. O hipoeestrogenismo pode afetar o pico de massa óssea na puberdade e acarretar perda óssea prematura irreversível. O artigo revisa os efeitos fisiológicos do treinamento físico nos vários sistemas endócrinos e aborda informações clínicas a respeito dos distúrbios hormonais específicos da mulher atleta. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:343-351**)

Unitermos: Exercício físico; Amenorréia; Osteoporose; Desordem alimentar; Alteração hormonal.

ABSTRACT

The purpose of this review is to focus the exercise as a modulator of human reproduction and to summarize and integrate current data concerning the hypothalamus-pituitary-gonadal axis in exercising women. The prevalence of menstrual dysfunctions, as the luteal phase deficiency, oligomenorrhea, amenorrhea and menarcheal delay are greater among athletes than in the general population. Many factors undergo changes during the course of an athletic training program and any or all of these may contribute to disturbances in menstrual cyclicity. A number of risk factors have been identified as predisposing women to the development of menstrual irregularities, such as low body weight, body fat and hypoeestrogenic status. Hypoeestrogenism may affect peak bone mass in the puberty and lead to irreversible premature bone loss. This paper reviews the physiologic effects of fitness training on various endocrine systems and provides clinical information about specific endocrine disturbances in athlete women. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:343-351**)

Keywords: Fitness training; Amenorrhea; Osteoporosis; Eating disorders; Endocrine disturbances.

*Disciplina de Endocrinologia,
Universidade Federal de São Paulo /
Escola Paulista de Medicina
(UNIFESP/EPM), São Paulo, SP.*

ALTERAÇÕES HORMONAIIS DA MULHER ATLETA

A participação em competições esportivas e programas de atividade física tem adquirido importância crescente na vida da maior parte das crianças e adolescentes. Nos últimos 20 anos o número de mulheres atletas, em particular, tem aumentado consideravelmente. A participação feminina cresceu cerca de 600% abrangendo um total de mais de 1,9 milhões de mulheres atletas (1). Uma conseqüência inevitável e talvez lamentável desse fenômeno tem sido a

*Recebido em 05/03/01
Aceito em 12/03/01*

ênfase dada às competições e a pressão por parte dos treinadores, patrocinadores e familiares na busca de melhores resultados, acarretando *stress* físico e mental. Este artigo revisa os efeitos fisiológicos do treinamento físico no sistema endócrino feminino e fornece informações clínicas acerca dos distúrbios endócrinos específicos da mulher atleta.

EFEITOS DO EXERCÍCIO NA REPRODUÇÃO

A prática de exercícios extenuantes, particularmente corridas de longa distância, tem sido associada com vários distúrbios do ciclo menstrual, incluindo retardo puberal, defeitos na fase lútea, anovulação e amenorréia. A chave para compreendermos as alterações reprodutivas e no ciclo menstrual que ocorrem durante o treinamento físico parece residir no hipotálamo.

Hans Selye, em 1939 (2), foi o pioneiro num estudo sistemático que correlacionou o exercício físico com disfunção menstrual. Observou dois grupos de ratas: um grupo foi submetido a uma carga de exercício de alta intensidade de forma abrupta e o outro de forma gradual, todas foram sacrificadas no final de 3 meses. O primeiro grupo apresentava atrofia completa do interstício ovariano; portanto, tornaram-se estéreis, e o segundo grupo estava normal. Concluiu que o exercício suprimia a reprodução e referiu, pela primeira vez, o que lhe valeu o prêmio Nobel, o fenômeno de adaptação e o papel do exercício como fator de *stress*. Infelizmente Selye não estudou o peso nem a gordura ou níveis hormonais das ratas. Quarenta anos mais tarde, Shangold e cols (3) publicaram o primeiro estudo observacional documentando um encurtamento gradual do comprimento da fase lútea em corredoras.

O controle normal do ciclo menstrual reside no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG). A secreção pulsátil da gonadorelina hipotalâmica (GnRH) estimula a produção hipofisária do hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH). Esses hormônios, por sua vez, estimulam os ovários a produzir estrógeno e progesterona (4). O ciclo menstrual normal requer a manutenção da liberação pulsátil de GnRH em frequência e amplitude. A secreção de GnRH no núcleo arqueado é controlada pelo sistema catecolaminérgico: noradrenalina estimulando e dopamina inibindo, além de outros neurotransmissores como a serotonina, melatonina e as endorfinas.

AMENORRÉIA

A amenorréia secundária comumente ocorre associada a perda de peso e ao treinamento físico intenso. Esti-

ma-se a prevalência de amenorréia em 30 a 50% nas bailarinas profissionais, 50% em corredoras competitivas, 25% em corredoras não competitivas e 12% em nadadoras e ciclistas (5).

A amenorréia da mulher atleta já é reconhecida como amenorréia de causa hipotalâmica. Sob essa circunstância a secreção pulsátil do GnRH está alterada, redundando numa diminuição da produção de LH e FSH que, por sua vez, acarreta decréscimo dos esteróides ovarianos. A secreção de LH e FSH na adeno-hipófise também é pulsátil, em consequência de descargas rítmicas de GnRH através da circulação porta hipofisária (6). Marshall e Kelch, em 1986, descreveram que as características dos pulsos de LH diferiam de forma significativa quanto à frequência e amplitude entre as mulheres atletas e sedentárias (7). Observaram, em amostras coletadas a cada 15 minutos durante 6 horas, que tanto a frequência de pulso como a amplitude e a área sob a curva de LH eram menores em corredoras, quando comparadas a um grupo controle.

Têm sido descritos vários mecanismos para explicar esse fenômeno. A descoberta dos opióides endógenos em 1975 gerou inúmeras pesquisas referentes aos efeitos do exercício na liberação desses peptídeos, particularmente sobre as β -endorfinas (8). As β -endorfinas são consideradas neurotransmissores, neuro-hormônios e neuromoduladores. Elas podem influenciar uma variedade de funções hipotalâmicas, incluindo regulação da reprodução, com efeito inibitório na liberação de GnRH, temperatura, função cardiovascular e respiratória, bem como funções extra hipotalâmicas, tais como percepção dolorosa e humor (9). A produção de β -endorfinas durante o exercício depende da intensidade mais do que da duração do mesmo, existindo uma correlação direta com a produção de lactato e acidose. A liberação de endorfinas tem início num trabalho em torno de 55-60% da captação máxima de oxigênio, conhecido como limiar anaeróbio, que pode ocorrer após 15 minutos ou 1 hora de exercício (10) (figura 1). A concentração de lactato e provavelmente de catecolaminas são os principais fatores envolvidos nessa resposta (10). Conseqüentemente, exercícios recreacionais de curta duração são insuficientes para a produção do opióide. Em contraste, atletas de elite podem experimentar altos níveis de opióides, durante o treinamento e principalmente nas competições, onde a carga de stress é maior. Isso explica o distúrbio menstrual, a dependência ao exercício que não infreqüentemente ocasiona estados depressivos quando interrompido, e uma menor sensibilidade à dor presente nessas mulheres (11,12). Os opióides e o hormônio adrenocorticotró-

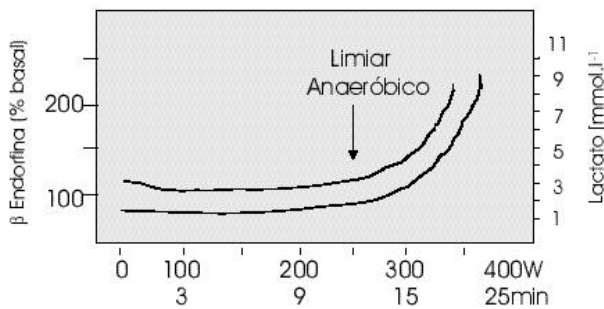


Figura 1. Liberação de β -Endorfina e lactato durante exercício gradual. (Adap. ref. 10)

fico hipofisário (ACTH) são derivados da mesma molécula precursora, a proopiomelanocortina (PMO) no lobo anterior da hipófise, e a secreção de ambos é estimulada pelo fator liberador de corticotropina (CRF) (13). O CRF, à semelhança dos opióides, exerce efeito inibitório no eixo hipotálamo-hipófise-ovário (14). Em situações de *stress* ambos seriam estimulados. Além do *stress*, a gordura corporal é uma influência crítica para o desenvolvimento de amenorréia na mulher atleta. Estima-se em torno de 22% a quantidade de gordura corporal necessária para manutenção do ciclo menstrual e 17% seria a quantidade mínima de gordura para desencadear a menarca. Uma perda de peso na ordem de 10-15% do peso normal para a estatura representa uma perda de cerca de um terço da gordura corporal, a qual resultará numa queda abaixo da linha dos 22% resultando em amenorréia, principalmente se a perda for abrupta, não existindo o fenômeno de adaptação (2,15).

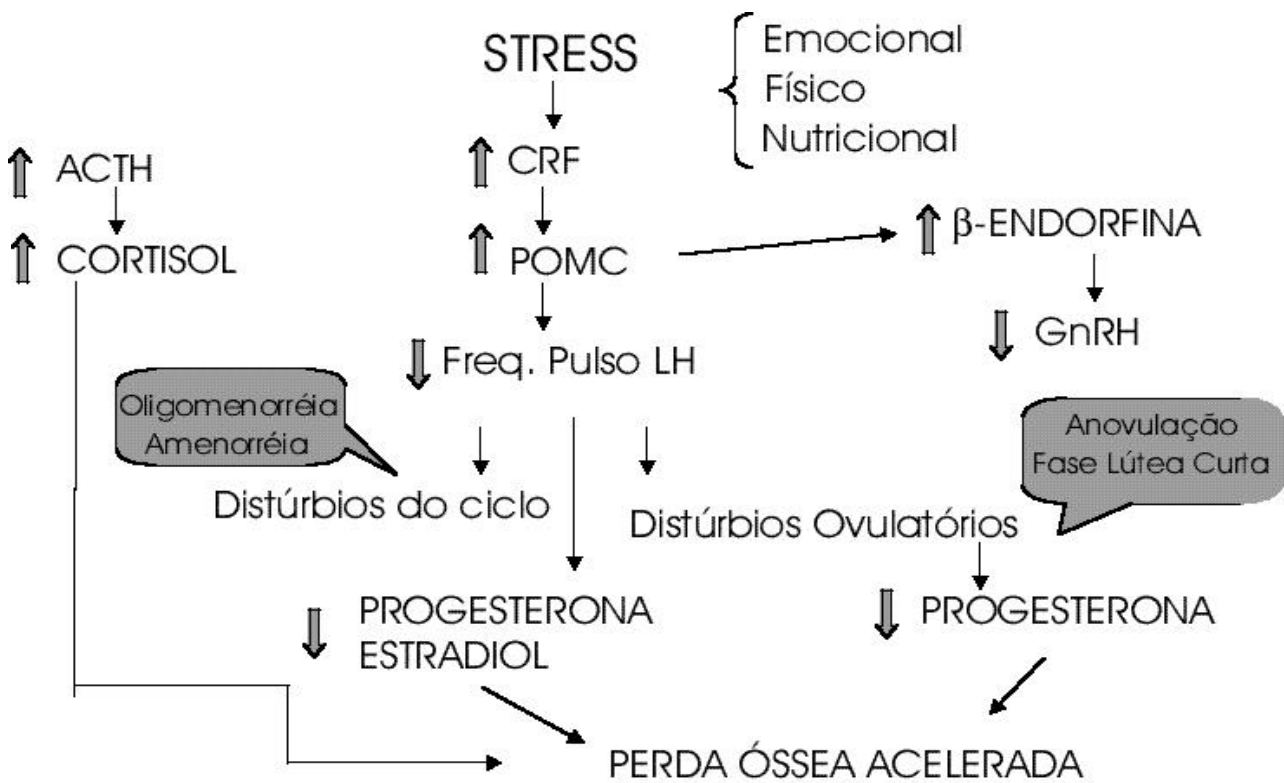
RETARDO PUBERAL

Vários estudos têm demonstrado que o início da atividade física antes da puberdade pode retardá-la, em decorrência da supressão do eixo hipotálamo-hipofisário, que ainda está imaturo (16). Observa-se atraso puberal em bailarinas, ginastas de elite, nadadoras e tenistas, podendo chegar a um atraso de até 4-5 anos, considerando-se a idade normal para menarca na população geral em torno de 12,6 anos de idade (17,18). O início da puberdade é individual e é influenciado principalmente por fatores genéticos e nutricionais. Baxter e cols (18) correlacionaram a idade materna da menarca em meninas esportistas e a consideraram o melhor preditor para a idade da menarca. Por outro lado Warren e cols (17) verificaram que o atraso na menarca de bailarinas correlacionou-se mais com o peso das meninas do que com a predisposição

genética. A puberdade normal tem início com a ativação dos pulsos de GnRH. Com a prática de exercício extenuante, associada à perda de peso, a secreção pulsátil de GnRH é suprimida, secundária a alterações de sinais neuronais localizados no núcleo arqueado.

Diversos pesquisadores sugerem a existência de um percentual crítico de gordura corporal necessário para desencadear a puberdade e mostram uma associação entre maturação tardia e má nutrição (16). É consenso também que são necessários 22% de gordura corporal para manutenção do ciclo menstrual normal (19). Mais recentemente, com a descoberta da leptina, o papel do peso e da gordura corporal no desencadeamento da puberdade ganhou destaque. A leptina é uma proteína, produto do gene *ob*, secretada pelo tecido adiposo, que parece ser a ligação entre o tecido gorduroso periférico e o controle central da puberdade (18). Estudos em ratos portadores de mutação do gene *ob* mostraram que a deficiência de leptina acarreta diminuição da taxa metabólica, aumento do apetite, obesidade e infertilidade. Essas anormalidades podem ser revertidas administrando-se leptina (20). O mecanismo pelo qual a leptina regula o peso corporal e integra a adiposidade com os eixos neuroendócrinos permanece incógnito. A leptina pode ser um dos fatores através do qual o exercício físico e a redução da massa gordurosa afetaria esses eixos (21). Tem sido hipotetizado que a leptina seria um possível *trigger* para o desencadear da puberdade porque sua concentração sérica duplica antes do incremento puberal da testosterona em meninos e antes da ativação do eixo HHG em meninas (22). Diversos estudos avaliaram o efeito do exercício na concentração de leptina em humanos. Hickey e Pasman (23,24) encontraram que o treinamento físico diminui a concentração de leptina sérica, independente de alteração na massa gordurosa, principalmente em mulheres. Kopp e cols (25) reportaram que um nível crítico de leptina também é necessário para manter a função menstrual normal, atribuindo-lhe um papel na amenorréia da mulher atleta.

Pico de massa óssea é o termo usado para descrever a massa máxima de osso atingida no decorrer da vida. Estudos recentes demonstram que o pico de massa óssea pode ser um fator mais importante na determinação da densidade óssea e no risco de fratura na velhice do que a perda óssea decorrente do envelhecimento. Aproximadamente 80-85% do pico de massa óssea já foi atingido na época da menarca, cerca da metade durante o crescimento pré-puberal e o restante nos próximos 2 a 4 anos pós-puberais (26). Um atraso no desenvolvimento puberal observado nas meninas sob treinamento físico intenso e, principal-



Abreviações: LH = Hormônio Luteinizante; ACTH = Hormônio Adrenocorticotrófico; CRF = fator liberador de Corticotrofina; POMC = Proopiomelanocortina.

Figura 2. Eventos desencadeados pela liberação de CRF hipotalâmico através de estímulos físicos, emocionais e nutricionais. (Adap. ref. 55)

mente, nas bailarinas, acarreta uma situação de hipoe-strogenismo numa fase crítica de aquisição de massa óssea, afetando o pico de massa óssea que, se deficiente, predispõe as atletas a riscos aumentados de fraturas e outras lesões ósseas no futuro.

INSUFICIÊNCIA LÚTEA E ANOVULAÇÃO

O ciclo menstrual normal que varia de 23 a 35 dias de intervalo, com 10 a 13 ciclos por ano, é chamado de regular ou eumenorreico. Oligomenorréia representa 3 a 6 ciclos por ano com intervalos superiores a 36 dias, e amenorréia são menstruações com intervalos superiores a 90 dias (8). O ciclo menstrual pode ser dividido em 3 fases: fase folicular, essencialmente estrogênica, ovulação e fase lútea, essencialmente progestagênica. Para que ocorram todas as fases se faz necessária uma integração perfeita dos hormônios hipotalâmicos, hipofisários e ovarianos. Mulheres que sangram com intervalos menores de 21 dias podem ter ciclos anovulatórios ou um encurtamento da fase lútea

por insuficiência da progesterona. Diversos estudos têm demonstrado insuficiência lútea e anovulação em atletas. O treinamento físico parece estar associado com dois tipos de ciclos anovulatórios. O primeiro tipo seria decorrente de uma insuficiência estrogênica, impedindo o pico de LH no meio do ciclo, imprescindível para a ovulação; e, no segundo, o estrógeno é normal mas haveria uma insensibilidade hipofisária ao mesmo, com perda da retroalimentação positiva do estrógeno, cujo pico não seria sucedido pela elevação de LH (27). De qualquer forma, todas as alterações no ciclo menstrual estão na dependência direta da intensidade e duração do exercício, condicionamento e a perda de peso e gordura corporal durante o treinamento. As atletas com insuficiência lútea só necessitam tratamento quando desejam engravidar. Embora tanto a anovulação como o encurtamento da fase lútea sejam reversíveis com a parada do treinamento físico, em algumas situações faz-se necessário tratamento hormonal incluindo acetato de clomifeno, progestágenos e gonadotrofinas (28) (figura 2).

Triade da Mulher Atleta

Em 1993, o Colégio Americano de Medicina Esportiva publicou a conferência de consenso onde o termo "Triade da Mulher Atleta" (TMA) foi oficializado para descrever a síndrome que engloba: desordem alimentar, amenorréia e osteoporose na mulher atleta (29).

Ao longo dos anos, a disfunção menstrual tem sido comumente associada com o alto nível de atividade física no qual atletas competitivas estão engajadas. Por muito tempo esse fato não despertou nenhuma preocupação, pois acreditava-se que, ao diminuir a intensidade do treinamento, a ciclicidade menstrual retornava sem detrimento aparente para a atleta. Entretanto, em 1984, Cann (30), Drinkwater e cols (31) observaram que a densidade mineral óssea (DMA) em atletas amenorreicas era significativamente menor quando comparada a atletas eumenorreicas. Posteriormente, em 1986, Drinkwater (32) verificou que mesmo após as atletas amenorreicas recuperarem seu ciclo menstrual normal, devido à interrupção do treinamento, a massa óssea permanecia inferior àquela das atletas que sempre foram eumenorreicas. Esses achados mudaram o conceito de que a amenorréia da atleta era um fenômeno benigno, para se tornar uma causa de perda óssea prematura. A osteoporose da pós-menopausa está diretamente ligada à condição hipoestrogênica. A terapia de reposição estrogênica tem claramente demonstrado um efeito benéfico na perda óssea da pós-menopausa (33). Adicionalmente, uma variedade de estados de hipoestrogenismo, tais como a anorexia nervosa, tumores hipofisários, lactação, falência ovariana prematura também estão ligados à perda de massa óssea. A amenorréia hipotalâmica associada com a TMA também resulta numa condição de hipoestrogenismo levando à osteoporose prematura que, por sua vez acarretaria conseqüências a curto e longo prazo. A curto prazo, atletas oligomenorreicas têm sido vítimas de altas taxas de lesões, particularmente fraturas de *stress* (34) e a longo prazo, aquelas que tornam-se osteoporóticas, têm risco aumentado de fraturas com sua resultante morbidade, embora ainda jovens. Jovens bailarinas com menarca retardada constituem grupo de risco para escoliose e fraturas. A escoliose idiopática da adolescente ocorre em aproximadamente 1,8% da população geral, 3,9% em meninas brancas e 24% nas bailarinas (35). Cerca de 85% da massa óssea é adquirida na adolescência. Um estado de hipoestrogenismo prolongado na adolescente, devido a amenorréia primária ou secundária, acarreta retardo na maturação de centros ósseos na coluna e predispõe à instabilidade vertebral e curvatura. Warren e cols. encontraram

menarca retardada (14 anos ou mais) em 83% das bailarinas com escoliose. A incidência de fraturas nesse mesmo grupo foi de 61%, sendo que 69% delas foram fraturas de *stress*, a maioria em metatarsos. A incidência de amenorréia secundária foi duas vezes superior entre as bailarinas com fratura de *stress* (36). Baixo peso e má nutrição são fatores importantes na determinação do início da desmineralização na presença de amenorréia. A incidência de anorexia nervosa em bailarinas varia de 5 a 22% (37). O relacionamento entre exercício e DMA é complexo e incompletamente esclarecido. Em geral, o exercício promove mineralização óssea. O grau de aumento da DMA é proporcional à magnitude da carga sobre o osso mais do que ao número de repetições do exercício. O esqueleto sofre influência da ação gerada pela contração muscular. O osso responde às tensões mecânicas ou à sua falta, na formação ou reabsorção óssea. Quanto maior a massa muscular, maior o efeito piezométrico (deformação do osso provocando cargas negativas do lado da tensão e positivas do lado da tração) sobre o osso, estimulando a remodelação, com ganho de massa óssea local. Quanto maior a massa muscular, maior o efeito piezométrico e maior a possibilidade de ganho de massa óssea local (38).

Os efeitos benéficos do exercício podem ser perdidos nas atletas que desenvolvem amenorréia, ou mesmo oligomenorréia, nas quais observa-se perda óssea em coluna e ossos longos (34). A insuficiência lútea está fortemente associada à perda óssea em coluna lombar de corredoras (39).

Uma produção adequada de estrógeno e progesterona se faz necessária para manter a integridade mineral do osso. O estrógeno atua benéficamente no osso através de vários mecanismos que resultam numa ação anti-reabsortiva. A ação da progesterona no osso não é tão estabelecida como a do estrógeno mas também aumenta a formação, influenciando a atividade osteoblástica (40).

Baixo peso e má nutrição são fatores importantes na determinação do início da desmineralização na presença de amenorréia. Na TMA a desordem alimentar ainda é pouco esclarecida. O espectro da patologia pode ir desde uma restrição calórica até formas graves de anorexia nervosa e bulimia. A anorexia nervosa é caracterizada por uma restrição alimentar extrema, distorção da própria imagem corporal, na qual a atleta percebe-se obesa, e amenorréia. A população de atletas mais propensas a desenvolver anorexia são as bailarinas e corredoras de longa distância. Elas têm obsessão por magreza, e são muito cobradas por parte dos treinadores. Aproximadamente 25% das mulheres anoréxicas são atletas de elite (41).

É bem documentada a associação de hipercortisolismo sérico e na urina de 24 horas com a anorexia nervosa, num grau mais severo que o hipercortisolismo associado à amenorréia isolada induzida pelo exercício e inferior aos níveis de cortisol observados na síndrome de Cushing e na depressão severa. Acredita-se que o aumento da concentração de cortisol seja devido a um prolongamento da meia vida do esteróide e diminuição do *clearance* metabólico (41). Gold e cols (42) observaram uma resposta diminuída do ACTH ao estímulo com CRF em associação com o hipercortisolismo. Com o ganho de peso observa-se normalização dos níveis de cortisol, mas a resposta anormal do ACTH pode persistir por 6 meses (42). A resposta do eixo hipotálamo-hipófise adrenal a qualquer tipo de *stress* depende não só da natureza do *stress*, mas também da forma que o *stress* foi imposto, se houve ou não período de adaptação ao mesmo, características individuais e fundamentalmente o estado nutricional (43) (figura 2).

A principal meta no tratamento de atletas com desordem alimentar é restaurar seu equilíbrio hormonal. Idealmente a esportista deve diminuir sua atividade em 10% a 20% e ganhar peso com dietas acima de 2500 calorias, dessa forma sua menstruação pode retornar espontaneamente. Entretanto, em fases de competição, nem sempre é possível diminuir a atividade. Algumas atletas, vítimas da desordem alimentar, são muito resistentes a ganhar peso e os ajustes nutricionais podem ser insuficientes para restaurar a ciclicidade menstrual. Nesses casos, faz-se necessário tratamento de reposição hormonal para evitarmos a perda óssea precoce. Da mesma forma que em mulheres menopausadas, a reposição estrogênica tem se mostrado benéfica para a densidade mineral óssea em atletas amenorreicas. As doses utilizadas na reposição da pós-menopausa podem ser inadequadas para estimular a formação óssea (44). Tem sido documentado o uso de altas doses de estrógeno na forma de anticoncepcionais orais, que aumentam de forma significativa a massa óssea em atletas com amenorréia hipotalâmica (45). Suplementação de cálcio deve ser feita em todas as mulheres com TMA, sendo recomendadas 1500mg diárias (44).

EFEITOS DO EXERCÍCIO NOS HORMÔNIOS CALCIOTRÓPICOS

Paratormônio (PTH)

O PTH é liberado pela glândulas paratireóides, estimula a reabsorção óssea e mantém a homeostase do cálcio no sangue. Embora o PTH aumente a reabsorção óssea, em alguns casos pode ter um efeito anabóli-

co paradoxal no osso se for liberado de forma intermitente. Portanto, se liberado de forma contínua é catabólico, estimula a reabsorção provocando perda óssea, se liberado de forma intermitente é anabólico, aumenta massa óssea através da estimulação dos osteoblastos (46). A resposta óssea às alterações do PTH com o treinamento físico são inconsistentes, com relatos de efeitos positivos e negativos. Exercícios de alta intensidade praticados cronicamente podem acarretar liberação contínua de PTH, induzindo perda óssea. As catecolaminas produzidas no exercício extenuante de longa duração estimulam a produção de PTH. Assumindo que a liberação de catecolaminas é maior nos exercícios de alta intensidade e volume, esse poderia ser o mecanismo pelo qual o PTH é estimulado. Alguns estudos encontraram redução da densidade mineral óssea e elevação do *turnover* ósseo associado com elevação dos níveis basais de PTH (47). A despeito das alterações dos níveis basais de PTH, treinamento excessivo também pode alterar o limiar para o qual o PTH é liberado em resposta às variações do cálcio sérico. Grimston e cols. estudaram a resposta do PTH ao exercício e ao exercício com suplementação de cálcio, em mulheres corredoras com DMA normal e baixa. O grupo osteopênico apresentou elevação superior dos níveis de PTH, quando comparado ao grupo normal, sugerindo que o limiar de liberação do PTH estava alterado no grupo osteopênico. Observou também uma correlação negativa entre a liberação de PTH e a DMA nesse grupo. Os dados sugerem que o hipoestrogenismo presente em algumas corredoras pode amplificar o efeito do PTH na remodelação óssea, à semelhança da mulher menopausada (48).

Calcitonina e Vitamina D

A calcitonina é liberada pelas células parafoliculares C da glândula tireóide em resposta à hipercalcemia, inibindo a saída do cálcio ósseo. A principal ação da vitamina D é estimular a absorção intestinal de cálcio.

O exercício agudo, não intenso, parece aumentar os níveis de calcitonina e vitamina D, resultando num balanço positivo de cálcio e prevenindo a reabsorção óssea; o crônico aparentemente não exerce influência na liberação de calcitonina nem de vitamina D (47).

Efeitos do Exercício no Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide

Comparando-se os efeitos do exercício em outros eixos hipotalâmico-hipofisários, as alterações nos hormônios tireoidianos durante o treinamento físico são modestas.

Receptores para hormônios tireoidianos estão presentes em cada tecido, permitindo um papel fisiológico muito importante para os dois principais produtos tireoidianos: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). O hormônio estimulante da tireóide (TSH) estimula a produção e secreção de T3 e T4 via AMP cíclico. Somente 20% do T3 circulante é derivado de secreção tireoidiana, 80% é derivado da monodeiodinação do T4 pela 5'-deiodinase (tipo I) na periferia. Desde que o T3 é 10 a 15 vezes mais potente biologicamente que o T4, esta última conversão é chamada de via ativadora do metabolismo do hormônio tireoidiano. Uma via alternativa em certos estados fisiológicos ou patológicos é a deiodinação do T4 via a 5-deiodinase (tipo II), dando origem à produção de 3,3',5'-triiodotironina ou também chamado de T3 reverso (rT3), que é inativo. A função metabólica precisa do rT3 não está bem descrita, mas o desvio do metabolismo do T4 para uma via inativa é poupador de energia e utilizado pelo organismo em situações de *stress*, estados consumptivos e doenças terminais. Atletas com perda de peso excessiva e amenorréia podem apresentar, juntamente com outras alterações pituitárias, a síndrome do T3 baixo, onde existe predomínio do rT3 (49). Existem evidências de que a produção e utilização de Triiodotironina (T3) apresenta forte correlação com a quantidade de massa muscular em atletas (50).

Qualquer anormalidade na função tireoidiana causando excesso ou diminuição dos níveis de hormônios tireoidianos circulantes acarreta prejuízo para o organismo em repouso ou durante atividade física. Por outro lado, o exercício pode ter um efeito direto ou indireto na função tireoidiana.

Homens atletas apresentam aumento da secreção e degradação de tiroxina comparados com sedentários, mas a tiroxina livre não se altera com o exercício. A desiodação da triiodotironina também aumenta com o exercício, mas os níveis séricos de T3 não se alteram. Os níveis séricos do TSH permanecem elevados vários dias após uma competição, mas os níveis séricos de T4 e T3 não apresentam mudanças significativas. Bailarinas sob atividade intensa apresentam retardo puberal com concentração plasmática normal de T4 e TSH, por outro lado mulheres em treinamento de *endurance* têm diminuição da função tireoidiana, indicado por níveis diminuídos de T3 e hiper-resposta do TSH ao estímulo com hormônio tireotrófico estimulante (TRH) (51).

EFEITOS DO EXERCÍCIO NO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

Qualquer estímulo externo percebido pelo organismo, como *stress*, promove ativação do sistema nervoso

autônomo, com elevação dos níveis plasmáticos de cortisol como resultado da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). O hormônio hipotálamico liberador de corticotrofina (CRF) e a arginina-vasopressina (AVP) são os principais reguladores da corticotrofina (ACTH) secretada no lobo anterior da hipófise. Por sua vez o ACTH estimula a produção e liberação de cortisol pela zona fasciculada do córtex adrenal na faixa de 12-15mg/m²/dia em adultos não estressados. O cortisol inibe o HHA a nível hipotálamico e hipofisário (52).

Atividade física intensa estimula o eixo HHA, através de um mecanismo não completamente esclarecido. O exercício físico induz um aumento da secreção de cortisol e ACTH superior ao atingido após estímulo com CRF. O exercício também aumenta a liberação de AVP na circulação sistêmica, proporcionalmente à intensidade do exercício. O aumento do lactato plasmático tem sido implicado como um dos mecanismos responsáveis pela ativação do eixo HHA durante o exercício. Outros mediadores humorais, por exemplo, a angiotensina II e as interleucinas (43), as quais aumentam no exercício, são capazes de ativar o eixo HHA. A diminuição dos níveis de glicose abaixo de 60mg/dL durante exercício prolongado pode desencadear a seqüência de eventos na ativação do eixo (52). O papel das catecolaminas na modulação da secreção de ACTH no exercício é controversa; bloqueio das sinapses ganglionares atenua a resposta do ACTH, mas adrenalectomia bilateral não reduz a resposta. Portanto a secreção de ACTH em humanos não depende da ativação simultânea simpática-adrenal. A observação de que o CRF também pode aumentar os níveis plasmáticos de epinefrina e norepinefrina independente de hipofisectomia ou adrenalectomia, mas é abolido com bloqueio ganglionar, sugere que o CRF atua no sistema nervoso central por via simpática. Assim, o aumento do CRF durante o exercício pode não só ativar o eixo HHA, mas também aumentar a resposta simpática-adrenal ao *stress* (51).

A resposta do cortisol à atividade física pode ser influenciada por vários fatores, entre eles idade, intensidade, duração e tipo do exercício praticado. Quando associados ao *stress* da competição, os níveis de cortisol atingem valores superiores aos das atividades recreacionais (53).

PROLACTINA

Os níveis séricos de prolactina aumentam agudamente com o exercício mas diminuem durante o treinamento intenso e prolongado. Existem evidências de que a

secreção de prolactina induzida pelo exercício seja modulada pela serotonina ou triptofano (54). É bem reconhecido o efeito supressivo que a hiperprolactinemia exerce sobre a reprodução a nível do eixo hipotálamo-hipofisário, e níveis diminuídos podem reduzir a produção de testosterona em homens, através da diminuição da sensibilidade da célula de Leydig ao LH. De qualquer forma o decréscimo dos níveis de prolactina na mulher durante o exercício são moderados e não parecem ser responsáveis por alterações na reprodução ou disfunção dos hormônios sexuais (51).

HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

Exercício prolongado requer retenção de sal e água para manter o volume plasmático, estimulando hormônios reguladores dos eletrólitos incluindo o hormônio antidiurético (ADH). Atividade física praticada em altas altitudes, aonde decresce a pressão nos barorreceptores, resulta numa inibição central vagal diminuída e acarreta estímulo da liberação de ADH por vias adrenérgicas. O aumento do ADH durante o exercício é simultâneo ao aumento da osmolaridade: se o atleta mantém-se hidratado, a elevação do ADH é modesta mesmo durante a realização de uma maratona. A liberação de ADH no exercício também se correlaciona com os níveis de norepinefrina, mas não com a pressão arterial (51).

REFERÊNCIAS

- Huston L, Wojtys EM. Gender difference found in lower extremity muscle functions. **Orthopaedics Today** 1996;16:20.
- Selye H. The effect of adaptation to various damaging agents on the female sex organs in the rat. **Endocrinology** 1939;25:615-24.
- Shangold M, Freeman R, Thysen B, Gatz M. The relationship between long-distance running plasma progesterone, and luteal phase length. **Fertil Steril** 1979;32:130-3.
- Ferin M. The menstrual cycle: An integrative view. In: Adashi KY, Rock JA, Rosenwacks Z, eds: **Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology**. Philadelphia: Lippincott-Raven;1996;1:103-21.
- Ramos RH, Warren MP. The interrelationships of body fat, exercise, and hormonal status and their impact on reproduction and bone health. **Semin Perinatol** 1995;19(3):163-70.
- Yen SSC, Tsai CC, Naftolin F, Vanderberg G, Ajabor L. Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. **J Clin Endocrinol** 1972;34:671-5.
- Marshall JC, Kelch RP. Gonadotropin releasing hormone role of pulsatile secretion in one regulation of reproduction. **N Engl J Med** 1986;315:1459-68.
- Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. **Nature** 1975;258:577-80.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Neuroendocrinology. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, ed. **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**. Baltimore:Willians & Wilkins, 1989;51-89.
- Schwarz L, Kindermann W. Beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone, cortisol and catecholamines during aerobic and anaerobic exercise. **Eur J Appl Physiol** 1990;61:165-71.
- Arentz T, de Meirleir K, Hollmann W. Die Rolle der endogenen opioiden Peptide während Fahrradergometerarbeit. **DZ Sportmed** 1986;37:210-9.
- Kemppainen P, Pertovaara A, Huopaniemi T, Johansson G, Karonen SL. Modification of dental pain and cutaneous thermal sensitivity by physical exercise in man. **Brain Res** 1985;360:33-40.
- Young EA, Akil H. Corticotropin-releasing factor stimulation of adrenocorticotropin and beta-endorphin release: effects of acute and chronic stress. **Endocrinology** 1985;117:23-30.
- Torpy D. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. In: Chrousos GP, moderator: Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. **Ann Intern Med** 1998;129:229-40.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Amenorrhea. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**. Baltimore:Willians & Wilkins, 1989:165-211.
- Warren MP. Eating, body weight and menstrual function. In: Brownell KD, Rodin J, Wilmore JH, eds. **Eating, Body Weight and Performance in Athletes: Disorders of Modern Society**. Philadelphia:Lea & Febiger,1992:222-34.
- Warren MP, Brooks-Gunn J. Delayed menarche in athletes. The role of low energy intake and eating disorders and their relation to bone density. In: Laron Z, Rogol A, eds. **Hormones and Sport**. New York:Raven Press, 1989.
- Baxter-Jones ADG, Helms G, Baines-Preece J, et al. Menarche in intensively trained gymnastas, swimmers, and tennis players. **Ann Hum Biol** 1994;21:407-415.
- Lonnqvist F, Schalling M. Role of leptin and its receptor in human obesity. **Curr Opin Endocrinol** 1997;4:164-71.
- Dryden S, Williams G. Leptin as a neuromodulator of feeding and energy balance. **Curr Opin Endocrinol** 1997;4:124-9.
- Apter D. Leptin in puberty. **Clin Endocrinol** 1997;47:175-6.
- García-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children:relationship to age, gender, body mass index, pituitary gonadal hormones, and pubertal stage. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2849-55.
- Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, et al. Gender dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. **Am J Physiol** 1997;272:E562-E566.

24. Pasma WJ, Westertep-Plantenga MS, Saris WHM. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. **Am J Physiol** 1998;274:E280-E286.
25. Kopp W, Blum WF, von Prittwitz S, et al. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. **Mol Psychiatry** 1997;2:335-40.
26. Seeman E. Osteoporosis: A public health problem. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. **Osteoporosis**. California:Academic, 1996:25-40.
27. Bullen BA, Skrinar GS, Beitins IZ. Induction of menstrual disorders by strenuous exercise in untrained women. **N Engl J Med** 1985;312:1349-53.
28. Shangold M, Rebar RW, Wentz AC, Schif I. Evaluation and Management of menstrual dysfunction in athletes. **JAMA** 1990;263:1665-9.
29. Yager KK, Agostini R, Nattiv A, Drinkwater BL. The female athlete triad. **Med Sci Sports Exerc** 1993;25:775-7.
30. Cann CE, Martin MC, Genant HK, Jaffe RB. Decreased spinal mineral content in amenorrheic women. **JAMA** 1984;25:626-9.
31. Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut CH III, et al. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. **N Engl J Med** 1984;311:277-81.
32. Drinkwater BL, Nilson K, Ott S, Chesnut CH III. Bone mineral density after resumption of menses in amenorrheic athletes. **JAMA** 1986;256:380-2.
33. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. **Ann Intern Med** 1985;102:319-24.
34. Dugowson CE, Drinkwater BL, Clark JM. Nontraumatic femur fracture in an oligomenorrheic athlete. **Med Sci Sports Exerc** 1991;23:1323-5.
35. Wynne-Davies R. Familial (idiopathic) scoliosis: a family survey. **J Bone Joint Surg [Br]** 1968;50:24-30.
36. Warren MP, Brooks-Gunn J, Hamilton LH, Warren LF, Hamilton WG. Scolioses and fractures in young ballet dancers. **N Engl J Med** 1986;314:1348-53.
37. Hamilton LH, Brooks-Gunn J, Warren MP. Sociocultural influences on eating disorders in professional female ballet dancers. **Int J Eat Disord** 1985;4:465-77.
38. National Consensus Proposal. Osteoporose e exercícios. **São Paulo Med J** 1995;113(4-Suppl):34-58.
39. Snead DB, Weltman A, Weltman Y. Reproductive hormones and bone mineral density in women runners. **J Appl Physiol** 1991;72:2149-56.
40. Prior JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. **Endocr Rev** 1990;11:386-98.
41. Souza MJ, Metzger DA. Reproductive dysfunction in amenorrheic athletes and anorexic patients: a review. **Med Sci Sports Exer** 1991;23:995-1007.
42. Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. **N Engl J Med** 1986;314:1335-42.
43. Wittert G. The effect of exercise on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. In: Warren MP, Constantini NW, eds. **Contemporary Endocrinology: Sports Endocrinology**. Totowa:Humana Press, 2000:43-56.
44. Anderson JM. The female athlete triad: Disordered eating, amenorrhea, and osteoporosis. **Conn Med** 1999;63(11):647-52.
45. Hergenroeder AC, O'Brian Smith E, Shypailo R, et al. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. **Am J Obstet Gynecol** 1997;176:1017-25.
46. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen B, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. **Endocr Rev** 1993;14:690-709.
47. Chilibeck PD. Hormonal regulations of the effects of exercise on bone. In: Warren MP, Constantini NW, ed. **Contemporary Endocrinology: Sports Endocrinology**. Totowa: Humana Press, 2000:239-52.
48. Grimston SK, Tanguay KE, Gundberg CM, Hanley DA. The calcitropic hormone response to changes in serum calcium during exercise in female long distance runners. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:867-72.
49. Louks AB, Callister R. Induction and prevention of low-T3 syndrome in exercising women. **Am J Physiol** 1993;264(5Pt2):R924-R930.
50. Bernet VJ, Wartofsky L. In: Warren MP, Constantini NW, eds. **Contemporary Endocrinology: Sports Endocrinology**. Totowa:Humana Press, 2000:97-118.
51. Allen DB. Effects of fitness training on endocrine systems in children and adolescents. **Adv Ped** 1999;46:41-66.
52. Donald RA, Wittert GA. Stress and ACTH regulation. In: Kohler PO, ed. **Current Opinion in Endocrinology and Diabetes**. Philadelphia:Current Science, 1994:93-9.
53. Tabata I, Ogita F, Miyachi M, et al. Effect of low blood glucose on plasma CRF, ACTH, and cortisol during prolonged physical exercise. **J Appl Physiol** 1991;71:1807-12.
54. Fischer HG, Hollmann W, De Meirleir K. Exercise changes in plasma tryptophan fractions and relationship with prolactin. **Int J Sports Med** 1991;12:487-9.
55. Prior JC. Exercise associated menstrual disturbances. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. **Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology**. New York:Raven, 1996:1077-91.

Endereço para correspondência:

Dolores Pardini
Rua Alabastro 262, apto 111
01531-010 São Paulo, SP