



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

PATRÍCIA ISABEL FRANCISCO RITA

***INFLUÊNCIA DO STRESS NA FISIOLOGIA
OVÁRICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF.^a DOUTORA MARIA ISABEL RIBEIRO DOS REIS TORGAL DIAS
DA COSTA**

ABRIL/2011

Influência do *Stress* na Fisiologia Ovária

Patrícia Isabel Francisco Rita¹
Maria Isabel Ribeiro dos Reis Torgal Dias da Costa^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Rua Larga
3004-504 Coimbra

“A sua tarefa é descobrir o seu trabalho e, então, com todo o coração, dedicar-se a ele.”

Siddhārtha Gautama

Agradecimentos

Agradeço à Sr.^a Prof.^a Doutora Isabel Torgal pela sua disponibilidade em orientar este trabalho, bem como pelo seu valioso contributo científico.

Agradeço aos médicos – uns mais famosos, outros, ilustres desconhecidos – que, de uma forma ou de outra, me inspiraram a fazer mais e melhor, tanto na vida pessoal como profissional.

Agradeço à Dr.^a Rosário Gama e ao Dr. Rui Canelas por me ajudarem a chegar até aqui.

Agradeço aos restantes elementos do ‘quarteto fantástico’ – Ana, Andreia e Patrícia – por trazerem alegria aos momentos mais duros.

Agradeço à Andreia, ao António, ao Carlos, à Cristiana, à Cristina, à Fia, à Joaquina, ao Leonardo, ao Miguelito, ao Nuno, ao Pedro, ao Ricardo, à Susana, ao Velhinho, à Xana, ao Zé e ao 2m, por me ajudarem a crescer. Literalmente no meio da bicharada!

Agradeço à Aninhas, ao Dani, ao Jonas, à Nô, à Ritinha e à Sofi por estarem sempre à curta distância de um telefonema.

Agradeço ao Miguel por me mostrar que as coisas são, na realidade, simples.

Agradeço à M.^a Luísa Martins por me ajudar a manter o equilíbrio.

Agradeço ao Ping o grande contributo que sempre deu ao meu estudo! ;)

The last but not least... Agradeço profundamente aos meus pais e avôs pelo seu apoio incondicional, mesmo quando não concordam com as minhas escolhas, e ao meu irmão pela leveza que põe nas coisas que faz, porque isso também é um bom exemplo. Sem *stress*!

Muito obrigada!

Índice

	Pág.
Resumo	1
<i>Abstract</i>	2
1. Introdução	3
2. Fisiologia Ovária	4
Breve Introdução Anatômica	4
Constituição Anatômica do Ovário.....	5
Endocrinologia Reprodutora Feminina	6
Ciclo Ovário	9
Ciclo Menstrual.....	12
2.1. Hormonas e suas Acções	14
Acções dos Estrogénios.....	14
Acções da Progesterona.....	15
3. O que é o <i>Stress</i> ?	16
Glândula Supra-renal	19
3.1. Hormonas de <i>Stress</i>	21
4. Efeitos do <i>Stress</i> na Fisiologia Ovária	23
Fisiopatologia.....	27
Locais de Disrupção do Eixo HHO.....	32
Mecanismos Possíveis de Disrupção do Eixo HHO	34
Alguns Resultados Experimentais	38
4.1. Um Caso Particular – Exercício Físico e Fisiologia Ovária	42
5. Conclusões	43
Referências	46

Resumo

O presente trabalho reconhece a importância do *stress* na fisiologia ovária, bem como as suas consequências. Contextualiza estas interferências na fisiologia normal.

Visa sintetizar a forma como o principal marcador da activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal – o cortisol, exerce os seus efeitos no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, aos seus níveis, tanto central como periférico, tentando explorar os mecanismos que possibilitam essas acções. Está provada a importância da ligação hormona libertadora de corticotrofina-receptor e cortisol-receptor em células específicas como meio de alterações na função reprodutora.

As alterações na reprodução feminina não ocorrem de forma estanque, mas sim de forma gradativa e reversível aquando da cessação da exposição ao agente causador de *stress*.

Palavras-chave: disfunção, ovário, *stress*, cortisol.

Abstract

This present paper, demonstrates the importance of stress on ovary's physiology, as well as its consequences. It puts into context these interferences in general physiology.

It means to synthesize the way the main activation marker of the hypothalamus-hypophysis-adrenal axis – the cortisol, has its effects on the hypothalamus- hypophysis-ovary axis, central and peripherally trying to explore the mechanisms that allow these actions. The importance of the connection between corticotrophin-releasing hormone-receptor and cortisol-receptor, is proved in specific cells as the way for changes in reproductive functioning.

Feminine reproductive changes do not occur in a straight line, but gradually and reversibly by the ending of exposure to stress causer.

Key-words: *dysfunction, ovary, stress, cortisol.*

1. Introdução

Actualmente as mulheres são cada vez mais activas, tanto em termos físicos - praticando desporto regularmente ou em competições - como em termos profissionais e sociais, sujeitas a níveis mais elevados de *stress* que anteriormente.

Estes estilos de vida têm consequências na saúde geral e reprodutiva da mulher.

O *stress* é uma perturbação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. Pode dever-se a vários factores, como: insuficiência calórica, infecção, temperaturas extremas, exercício físico intenso ou perturbações psicossociais.

O exercício físico intenso constitui um *stress* físico particular que desafia a homeostasia.

A activação do eixo acima citado cursa com um aumento do cortisol que contribui para a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Este trabalho pretende rever o modo como o *stress* - físico ou psicológico - afecta a saúde feminina.

Objectivos

Este trabalho pretende sintetizar os conhecimentos actuais sobre a relação entre o *stress* e as que causa alterações na fisiologia ovária, bem como os mecanismos que conduzem a essas alterações.

2. Fisiologia Ovária

Uma fisiologia ovária normal reveste-se de extrema importância por permitir a perpetuação da espécie, num sentido mais biológico e para muitos indivíduos num sentido de realização pessoal que também se integra na definição holística de saúde pela Organização Mundial de Saúde (OMS) – ‘um estado dinâmico de completo bem-estar físico, mental, espiritual e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade’ – em 1958.

Breve Introdução Anatômica

Para que a reprodução se processe é necessário um aparelho reprodutor morfológicamente são. No que concerne ao aparelho reprodutor feminino, existem órgãos sexuais externos e internos. A vulva e glândulas anexas (uretrais, peri-uretrais e de Bartholin ou vestibulares) constituem os órgãos genitais externos. A vagina, o útero, as trompas de Falópio e os ovários constituem os órgãos genitais internos.

Os ovários são as gónadas femininas. Em geral em número de dois, um direito, outro esquerdo. De aspecto ovóide, são órgãos intra-abdominais, situados na cavidade pélvica e estão apenas parcialmente revestidos por peritoneu. Mantêm-se na sua posição por intermédio dos ligamentos suspensor do ovário ou lombo-ovário, tubo-ovário, próprio do ovário ou útero-ovário e mesovário. São os órgãos produtores dos gametas femininos e de importantes hormonas da reprodução – estrogénios e progesterona. ⁽³⁶⁾

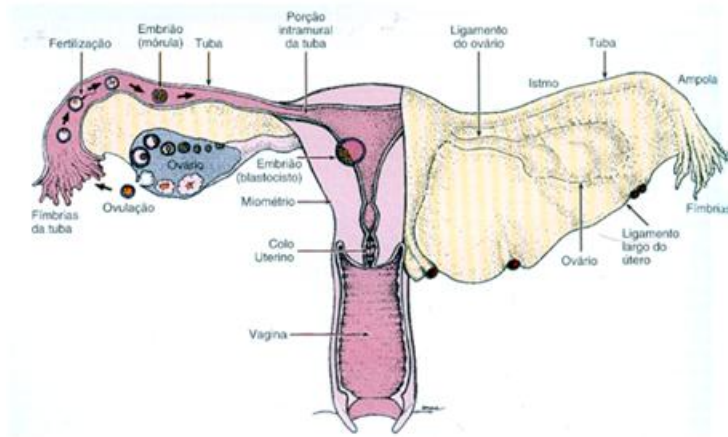


Fig.1. Órgãos internos do aparelho reprodutor feminino. (Junqueiro e Carneiro, 2004)

Constituição Anatômica do Ovírio

A superfície ovárica constitui-se de epitélio germinativo – simples cúbico ou, por vezes, simples pavimentoso. Abaixo existe a túnica albugínea, uma fina camada de tecido conjuntivo denso.

O parênquima do ovário divide-se em medula e córtex. A medula ou zona vascular, como o nome indica, é muito vascularizada e apresenta tecido conjuntivo laxo. No córtex encontram-se folículos em diversos estádios de desenvolvimento, bem como arteríolas pré-capilares.

Após o nascimento existem aproximadamente 400.000 folículos distribuídos pelos dois ovários. Atendendo-se a que apenas um folículo é libertado a cada ciclo menstrual e a que a vida reprodutiva da mulher é de 30 a 40 anos, apenas 450 a 500 folículos se desenvolvem totalmente. Os restantes folículos sofrem atresia.

Antes da menarca existem apenas folículos primordiais. Após a menarca inicia-se a foliculogênese. (49, 61, 123)

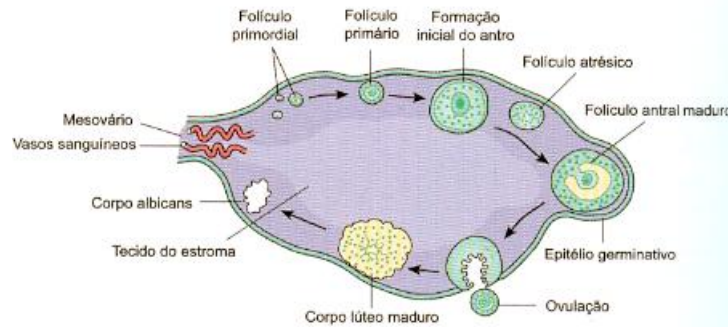


Fig.2 . Estrutura interna do ovário. (Pocock, 2006)

Endocrinologia Reprodutora Feminina

Para que a função reprodutora se cumpra é necessário um aparelho reprodutor sem alterações morfológicas, mas também uma função endócrina normal.

Assim, é necessário que exista um equilíbrio entre as seguintes hormonas:

- hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), produzida no hipotálamo;
- hormona luteinizante (LH) e hormona folículo-estimulante (FSH), produzidas na hipófise anterior e
- progestativos (sobretudo progesterona) e estrogénios (mais propriamente β -estradiol) produzidas no ovário.

Esta hierarquia de hormonas é conhecida como o eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO).

A relação entre estas hormonas e as suas acções na reprodução feminina ocorrem por ciclos. Este facto relaciona-se com fenómenos de retrocontrolo positivo e negativo. O ciclo reprodutivo feminino ou menstrual tem entre 25 a 35 dias, sendo, geralmente, considerados de 28 dias. O ciclo inicia-se no primeiro dia da menstruação e, aproximadamente, a meio do ciclo ocorre a ovulação de apenas um ovócito. Durante cada ciclo as alterações dos níveis hormonais correspondem a alterações nos órgãos sexuais.

O acontecimento inicial deste mecanismo fisiológico é a libertação de hormona estimuladora de gonadotrofinas pelos núcleos arqueados do hipotálamo médio-basal. Acontece inicialmente por volta dos 8 anos de idade e completa o seu desenvolvimento na adolescência. É uma secreção pulsátil que dura apenas alguns minutos e pode ocorrer desde hora a hora até de três em três horas. A secreção de GnRH sofre influências de diversos centros neuronais límbicos, o que pode explicar o efeito de factores psicológicos na secreção de GnRH. Esta, vai exercer a sua acção na hipófise anterior, através do sistema porta hipotalâmico-hipofisário, promovendo a libertação pulsátil de hormona luteinizante e com menor variação de hormona folículo-estimulante.

A hormona folículo-estimulante vai actuar nos folículos primordiais do ovário.

A hormona luteinizante vai actuar nas células remanescentes da granulosa no local da ovulação e transformá-las em células luteínicas.

A hormona β -estradiol, produzida pelas células da granulosa e da teca e pelo corpo amarelo, é indispensável para o pico de LH e conseqüentemente para a ovulação. Além disso, actua no endométrio durante a fase proliferativa.

A progesterona produzida pelo corpo amarelo vai actuar no endométrio na fase secretora.

Os efeitos mais relevantes das acções conjuntas destas hormonas acontecem no ovário e no endométrio. Assim, podemos considerar um ciclo ovário e um ciclo endometrial mensais. (49, 123)

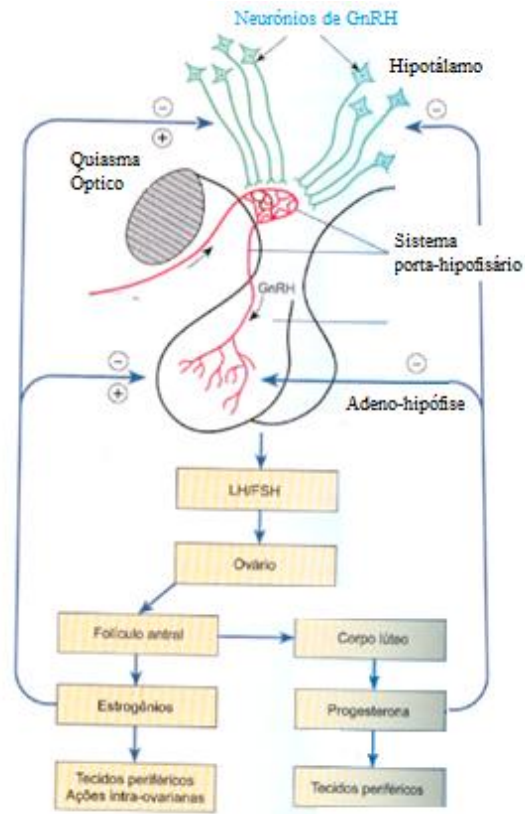


Fig. 3. Eixo HHO. (Adaptado de Pocock, 2006)

Ciclo Ovário

A FSH actua nos **folículos primordiais** do ovário, que são constituídos por um ovócito único rodeado apenas por uma camada de células da granulosa. São recrutados em cada ciclo folículos primordiais para desenvolvimento. Apenas o desenvolvimento de um desses folículos se torna mais marcado. Este facto ainda não está bem explicado, mas pensa-se que o folículo que segrega a maior quantidade de estrogénios, provoca um efeito de retrocontrolo positivo, com o aumento de receptores para LH e FSH nas células da granulosa e da teca. Durante o seu desenvolvimento ocorre um aumento significativo do líquido folicular. A dose crescente de estrogénios origina uma diminuição da função hipotalâmica que conduz a uma diminuição da produção de GnRH e consequente atresia dos folículos restantes, que não conseguiram segregar grandes quantidades de estrogénios de forma autónoma.

O estágio seguinte de desenvolvimento é o **folículo primário** ou **pré-antral**, com um ovócito maior que o anterior e um maior número de camadas de células da granulosa e de células da teca a revestir as anteriores. As células da granulosa, originadas a partir de células do estroma ovário, vão segregar uma glicoproteína que favorece o aparecimento da zona pelúcida – uma região acelular a rodear parte do ovócito. As células da teca, dispostas em camadas concêntricas, diferenciam-se: as mais exteriores tornam-se fibromusculares e achatadas, constituindo a teca externa, enquanto as mais interiores se tornam cúbicas, constituindo a teca interna. Neste estágio as células adquirem receptores hormonais, o que permite um controlo endócrino do ciclo a partir desta fase. As células da granulosa adquirem receptores para estrogénios e FSH e as células da teca para LH. Este estágio tem duração aproximada de 2 dias.

Por acção da LH e FSH atinge-se um estágio de **folículo antral**, com um crescimento rápido de células da granulosa e tecais, que passam a segregar *líquido folicular*, rico em estrogénio, forma-se também uma cavidade no folículo – o *antro*. As células da teca por estimulação pela LH começam também a segregar androstenediona e testosterona. As células da granulosa são estimuladas pela FSH a produzir aromatase, que converte os androgénios a estrogénios. Atendendo a que as células da granulosa possuem receptores para estrogénios, verifica-se um fenómeno de potenciação. Quando os estrogénios se ligam a esses receptores promovem a proliferação das células da granulosa. Consequentemente, há uma maior produção de aromatase e maior conversão de androgénios a estrogénios. Estes estimulam células da granulosa a multiplicar-se. Este estágio tem duração aproximada de 8 a 10 dias.

O estágio de **folículo maduro, de Graaf** ou **pré-ovulatório** corresponde a um folículo antral completamente desenvolvido. Este estágio que dura sensivelmente 36 horas, atinge-se quando o ovócito se liga às camadas celulares, apenas por um pedículo, ficando maioritariamente rodeado por líquido folicular. Verifica-se que as células da granulosa, devido à acção da FSH, adquirem receptores de LH e que há um aumento sérico dos níveis desta última. O grande aumento de líquido folicular causa a formação de uma protuberância – o *estigma*, que começa a drenar o referido líquido. O estigma rompe-se e liberta um líquido viscoso e o ovócito rodeado por células da *corona radiata*, momento em que se dá a **ovulação**. Assim, a ovulação ocorre por um súbito aumento de volume de líquido folicular, condicionado por um pico de LH e menos marcado de FSH.

Na ovulação verifica-se a ruptura do folículo e a dissociação do pedículo, libertando-se o ovócito secundário, sendo este captado pela ampola tubárica. Ocorre um aumento da vascularização das células da granulosa – a partir do folículo roto, e deposição de fibrina, iniciando-se a formação do **corpo lúteo** ou **corpo amarelo**. O conjunto é revestido por

camadas celulares da granulosa e uma cápsula fibrosa de células da teca. Inicia-se a **fase luteínica** ou **fase secretora**. As células do folículo sofrem um processo de *luteinização* – que cursa com aumento de tamanho de formação de vesículas lipídicas. Caso ocorra fecundação, o corpo amarelo segrega um conjunto de hormonas que possibilita a manutenção da gravidez no seu início – progesterona e estrogénios. A capacidade secretora máxima do corpo amarelo verifica-se após a ovulação. Na ausência de fecundação, ocorre luteólise após cerca de 10 a 14 dias. Este processo de degeneração do corpo amarelo deve-se a fenómenos de colapso, isquémia e morte celulares. Assim, a produção de estrogénios e progesterona decresce consideravelmente. Forma-se, então, o **corpo albicans** ou **corpo branco**, como resultado de uma cicatriz esbranquiçada. (49, 61, 123)

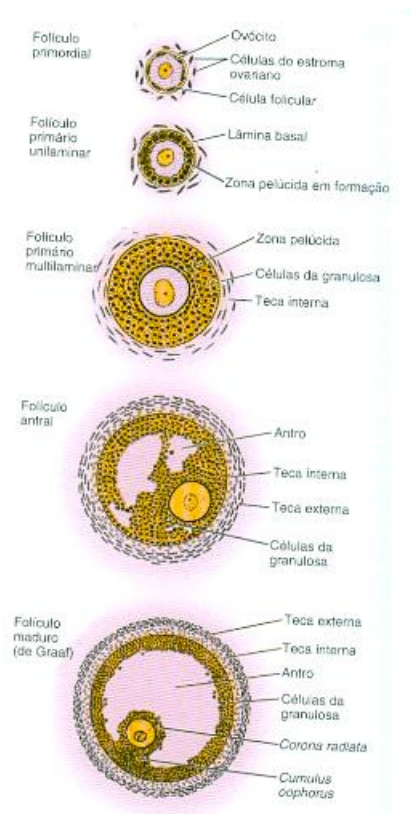


Fig. 4. Classificação dos folículos ovários. (Junqueira e Carneiro, 2004)

Ciclo Menstrual

O ciclo ovário relaciona-se com alterações cíclicas no endométrio. A primeira fase do ciclo ovário ou fase folicular corresponde à **fase proliferativa** do útero. O endométrio é estimulado a proliferar, com aumento do número de camadas celulares e desenvolvimento glandular. A re-epitelização ocorre após 4 a 7 dias após a menstruação. Ocorrem aumento de superfície e das artérias espiraladas. Os estrogénios vão também promover o desenvolvimento dos receptores de progesterona e aumentar a excitabilidade do miométrio. As glândulas endocervicais vão produzir, por acção dos estrogénios, grande quantidade de muco claro, aquoso e elástico.

A fase luteínica, por sua vez, corresponde à **fase secretora** do útero. Os estrogénios que ainda são segregados promovem ligeiramente mais a proliferação. A progesterona estimula um aumento do citoplasma das células, dos depósitos lipídicos e proteicos, da secreção e tortuosidade glandular. O aporte sanguíneo também aumenta. Durante esta fase o muco cervical diminui, torna-se mais espesso e viscoso, o que dificulta a progressão dos espermatozoides. O epitélio atinge a espessura de 5-6 mm.

Finalmente, ocorre a **menstruação** com descamação do epitélio, uma terceira fase, que dura entre 4 a 7 dias. As células epiteliais restantes encontram-se nas porções mais profundas das glândulas e criptas que permaneceram. O endométrio tem apenas uma espessura de aproximadamente 2-3 mm após a menstruação. Pensa-se que esta ocorra por diminuição súbita de estrogénios e progesterona, com conseqüente diminuição da estimulação das células endometriais. Ocorre vasoespasmo que contribui para a necrose do endométrio e criação de áreas hemorrágicas. As camadas superficiais que sofreram necrose destacam-se para a cavidade uterina, permitindo também a libertação de sangue. Este conteúdo uterino estimula o

miométrio e é expelido. Perdem-se cerca de 40 ml de sangue e 35 ml de líquido seroso. (49, 61, 123)

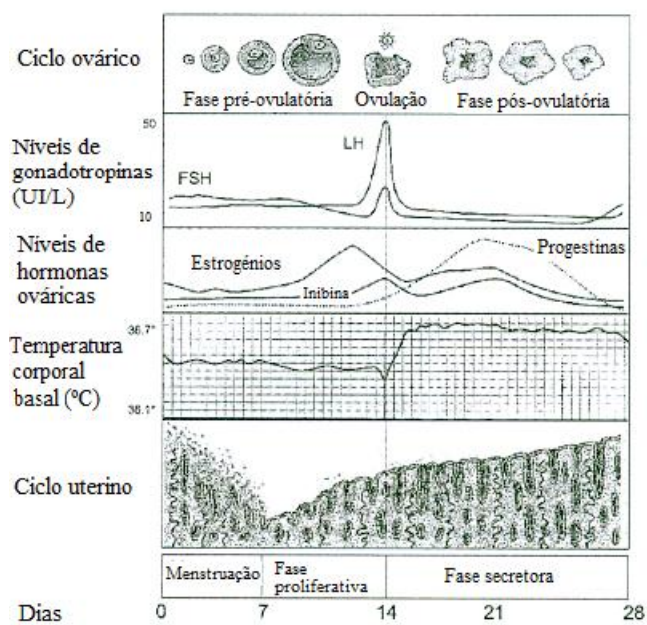


Fig. 5. Relação entre ciclo ovário, ciclo uterino, níveis hormonais e temperatura corporal basal. (Adaptado de Kaplan, 2004)

2.1. Hormonas e suas Acções

É conhecido que a acção dos estrogénios e da progesterona não se limita ao ovário e ao endométrio, têm funções diversas no organismo.

Acções dos estrogénios:

- útero: aumento de tamanho, proliferação do endométrio e desenvolvimento das suas glândulas.
- trompas de Falópio: aumento de tamanho.
- vagina: proliferação epitelial, com aumento de tamanho e transformação do epitélio cubóide para estratificado. As camadas mais superficiais vão-se afastando e tendem a descamar.
- órgãos sexuais externos femininos: deposição de gordura no monte de Vénus e grandes lábios, bem como o aumento dos pequenos lábios.
- mamas: deposição de gordura, aumento do estroma e desenvolvimento dos ductos.
- esqueleto: estimulação da actividade osteoblástica (com crescimento em altura) e fusão das epífises e diáfises (com paragem do crescimento).
- deposição de gordura: ocorre a nível subcutâneo, sobretudo nas regiões das nádegas e coxas.
- pele: aumento da vascularização.
- metabolismo: efeitos anabólicos ligeiros, anorexiantes e diminuição dos níveis de colesterol.
- vascularização: diminuição da fragilidade vascular. ^(49, 123)

Acções da progesterona:

- útero: desenvolvimento glandular do endométrio e relaxamento do miométrio.
- trompas de Falópio: alteração da secreção glandular no epitélio das trompas de Falópio de forma a nutrir o ovo até à implantação no útero.
- mamas: causa um aumento de tamanho das mamas por acumulação de líquido no tecido subcutâneo e favorece a proliferação e aumento de tamanho dos lóbulos e alvéolos mamários.
- metabolismo: efeitos levemente catabólicos, aumento do apetite e elevação ligeira da temperatura corporal. (49, 123)

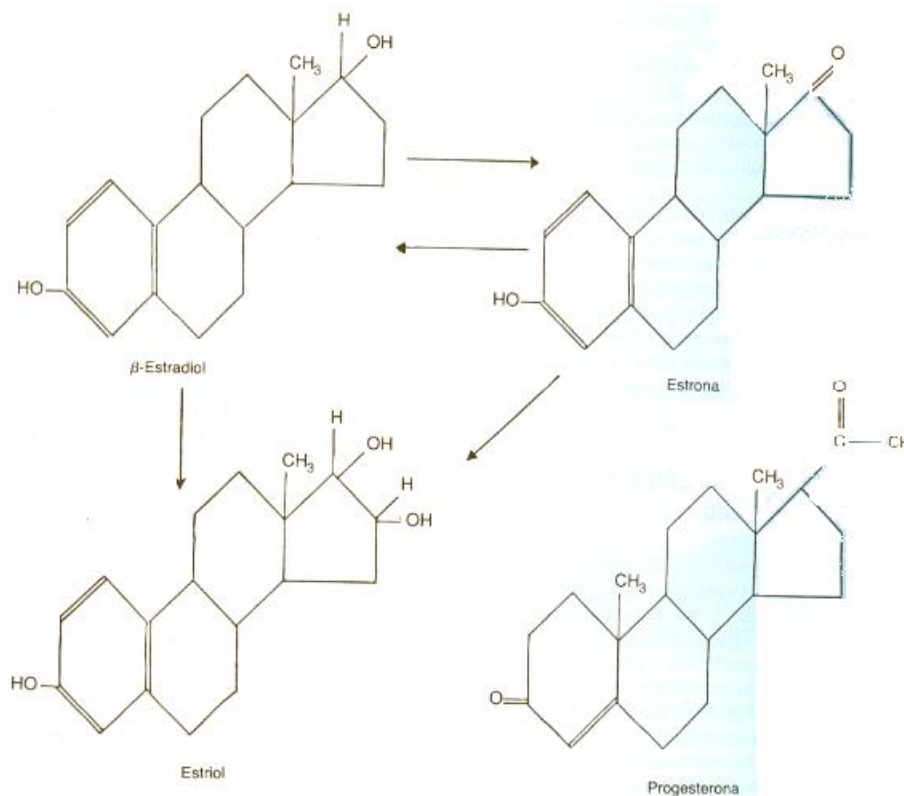


Fig. 6. Fórmulas químicas das principais hormonas femininas. (Adaptado de Guyton, 1998)

3. O que é o *Stress*?

O *stress* é um desafio à homeostasia. Consiste numa reacção a um estímulo ‘percepcionado’ como agressor. Os agentes causadores de *stress* são aqueles que determinam uma resposta de *stress* pelo organismo. Estes podem ser intrínsecos ou extrínsecos. Alguns dos agentes de *stress* conhecidos são: temperaturas extremas, queimaduras, traumatismos, tóxicos ou drogas, hemorragia, hipovolémia, hipoxia, acidose, hipoglicémia, dor, medo, sensação de perigo, sede ou fome e excesso de trabalho. Ao analisarmos estes exemplos concluímos que aqui se encontram agentes físicos, químicos, biológicos, psicológicos e sociológicos. Neste trabalho, o *stress* abordado será o de origem psicológica. Assim, será considerado o *stress* como tensão psicológica. ^(49, 123)

A OMS considerou o *stress* como ‘o mal do século XXI’ e considera-o um importante factor no aparecimento de doenças crónicas.

A resposta de *stress* é variável consoante o seu agente causador e o indivíduo que é afectado. Este recorre a técnicas de *coping*, ou seja, as técnicas que lhe permitem lidar com a situação, permitindo-lhe adaptar-se ou limitar a resposta de *stress*. Sabe-se também que a habituação vai diminuir a intensidade da resposta de *stress*.

Um aumento da carga psicológica tem como resultado uma resposta de *stress* inespecífica, muitas vezes exagerada e não apropriada, mas com consequências notáveis no organismo, sobretudo se estivermos perante *stress* crónico.

Após o estímulo de *stress* a integração da resposta verifica-se ao nível do sistema nervoso central (SNC), onde o córtex, o sistema límbico, o tálamo, o hipotálamo, a formação reticular e o sistema de activação reticular actuam. Esta integração conduz à activação de dois

poderosos sistemas: o sistema do *locus coeruleus* e a hormona libertadora de corticotrofina (CRH).

A resposta de *stress* pode ser activada tanto pela via humoral como pela via neuronal.

O sistema do *locus coeruleus* relaciona-se com a activação do sistema nervoso simpático (SNS). Pela sua activação verifica-se libertação de noradrenalina. Desta forma ocorrem manifestações tanto centrais como periféricas: hipervigilância e ansiedade, bem como, taquicardia, hipertensão arterial, activação da coagulação sanguínea, activação do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA), midríase e xerostomia.

A hormona libertadora de corticotrofina é produzida a nível hipotalâmico – no plexo capilar primário do sistema porta-hipofisário, na eminência mediana – e actua na hipófise anterior ou adenohipófise, estimulando-a a segregar a hormona adrenocorticotrófica (ACTH), β -endorfinas e β -lipotrofinas. A ACTH, por sua vez actua no córtex da glândula supra-renal, ligando-se a receptores na superfície celular ligados às proteínas G e estimula a libertação de cortisol. Está, assim, completo o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHSR). A activação da libertação do cortisol demora apenas alguns minutos a ocorrer após um estímulo. Note-se que a ACTH têm também um efeito trófico sobre a glândula supra-renal, nas regiões fasciculada e reticulada.^(49, 123)

A síndrome geral de adaptação ao *stress*⁽¹⁴²⁾ divide-se em três fases. A fase aguda inicial é da responsabilidade do *locus coeruleus* que promove uma reacção de ‘luta ou fuga’. Aqui coexistem taquicardia, taquipneia, sudação, midríase, xerostomia e diminuição da actividade do sistema gastro-intestinal. O oxigénio e a glicose ficam à disposição dos órgãos nobres – cérebro e miocárdio. A fase de resistência ou adaptação verifica-se quando há perda do controle da situação, há uma activação do eixo HHSR. Esta fase cursa com depressão, diminuição da mobilidade, da líbido e dos instintos maternos. Na terceira fase – a situação

crónica, a longa duração da resposta causa efeitos deletérios no organismo. Estamos perante um estado de catabolismo e favorecimento do aparecimento de doenças. ⁽¹⁰³⁾

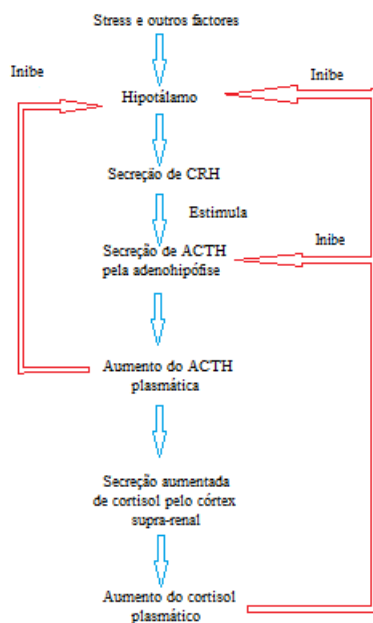


Fig. 7. Eixo HHSR. (Adaptado de Pocock, 2006)

3.1. Glândula Supra-renal

As glândulas supra-renais são em número de duas, uma direita e outra esquerda, e apresentam uma coloração amarelo-acastanhada. Localizam-se acima dos rins, pósterio-superiormente na cavidade abdominal, num compartimento da loca renal – a loca supra-renal. Encontram-se separadas dos rins por lâminas fibrosas – as lâminas intra-suprarreno-renais. As glândulas supra-renais são revestidas por uma cápsula de tecido conjuntivo.

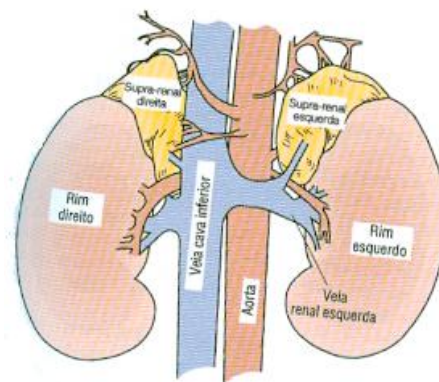


Fig.8. Localização das glândulas supra-renais. (Pocock, 2006)

O seu parênquima constitui-se de córtex, mais externo, e medula, mais interna. O córtex, por sua vez, divide-se em três zonas:

- Zona Glomerular: mais externa, ocupando um volume aproximado de 10% do córtex e que produz mineralocorticóides (principalmente aldosterona)
- Zona Fasciculada: intermédia, ocupando um volume aproximado de 75% do córtex e que produz glicocorticóides (cortisol, em maiores quantidades, mas também cortisona e corticosterona)
- Zona Reticulada: mais interna, ocupando um volume aproximado de 15% do córtex e que produz hormonas sexuais (essencialmente androgénios – desidroepiandrosterona e androstenediona; mas também uma pequena quantidade de estrogénios).

A medula, constituída por células cromafins, segrega catecolaminas – adrenalina e noradrenalina. (36, 49, 61, 123)

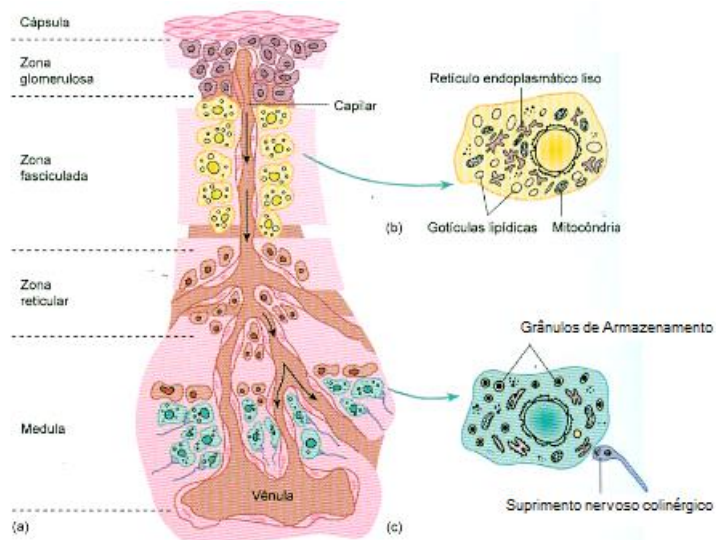


Fig. 9. Estrutura da glândula supra-renal. (Adaptado de Pocock, 2006)

(a) Corte através do córtex e da medula da glândula supra-renal.

(b) Aspecto das células secretoras de esteróides.

(c) Célula cromafim secretora de catecolaminas.

3.2. Hormonas do *Stress*

A coordenação das funções do corpo humano, como já vimos, é realizada através de dois importantes meios: o sistema nervoso e o sistema endócrino. Durante um episódio de *stress* vão ambos sofrer alterações: existe activação do sistema nervoso simpático com libertação de epinefrina e norepinefrina e libertação de cortisol pelo córtex supra-renal.

O aumento do cortisol faz parte de um mecanismo de protecção na resposta ao *stress*, ao diminuir a resposta dos tecidos à lesão. Contudo, em caso de *stress* crónico, sobrepõem-se os efeitos nocivos da hipercortisolémia.

Por activação do eixo HHSR a hormona mais importante libertada, no que concerne ao *stress*, é o cortisol, pelo que vamos apenas considerar as suas acções.

O cortisol é, como aquelas segregadas pelas gónadas, uma hormona derivada do colesterol, portanto um esteróide. Desta forma é um composto muito hidrofóbico, pelo que o seu transporte pelo plasma se faz ligado a proteínas. A *transcortina*, uma globulina de ligação do cortisol produzida no fígado é responsável pelo transporte de 70 a 80% do cortisol. A albumina transporta 15%, enquanto apenas 5 a 10% do cortisol se encontra sob a forma livre. Por circular ligado a proteínas tem uma depuração mais lenta, conseqüentemente um tempo de semi-vida e de duração de acção superiores.

São segregados sensivelmente 30 a 80 μmol de cortisol num dia.

Os receptores das hormonas esteróides são intracelulares, normalmente intracitoplasmáticos. Assim, estas têm de difundir-se para o interior das células para que possam exercer as suas acções. O complexo hormona-receptor dirige-se para o núcleo e altera a expressão génica.

Importa referir que a libertação de cortisol está também sujeita a fenómenos de retrocontrolo negativo: concentrações elevadas de cortisol inibem a secreção de ACTH e CRH. (49, 123)

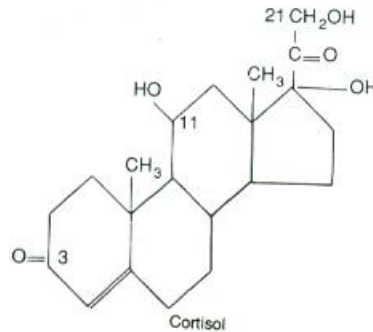


Fig. 10. Fórmula química do cortisol. (Adaptado de Guyton, 1998)

O cortisol é uma hormona importantíssima para a manutenção da vida. Tem efeitos marcados a nível do metabolismo, mas não só. Seguem-se alguns efeitos do cortisol: (49, 123)

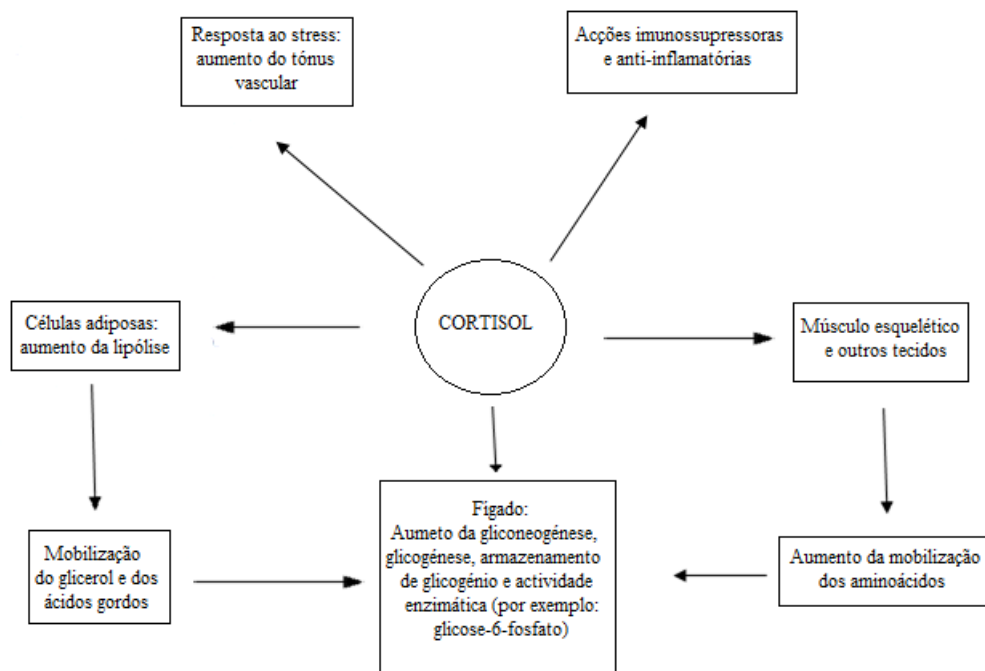


Fig. 11. Efeitos do cortisol. (Adaptado de Pocok, 2006)

4. Efeitos do *Stress* na Fisiologia Ovária

O *stress* psicológico é um factor prevalente na vida diária, usualmente desencadeado por um estímulo – agente de *stress*, que induz uma reacção no cérebro – percepção do *stress*. Consequentemente, os sistemas imune, endócrino e nervoso são activados, gerando uma resposta ao *stress*.⁽¹⁷⁾ Esta, pode ser um mecanismo evolucionário psicofisiológico adaptativo para a sobrevivência, que visa manter a homeostasia, permitindo ao indivíduo ‘fugir ou lutar’ em resposta a um evento agudo produtor de *stress*, ou no, caso de uma exposição crónica, direccionar a energia disponível⁽¹⁹⁾, preservando as funções do córtex supra-renal às custas da actividade ovária.⁽¹⁴¹⁾ Assim, o *stress* – definido como uma perturbação do eixo HHSR – é, indiscutivelmente, a causa mais comum de compromisso reprodutivo.⁽¹⁶⁸⁾

Sabemos hoje que a causa *major* de diminuição de GnRH é funcional, isto é, apresenta-se sem causa orgânica identificável.⁽⁴⁾ Tal deficiência é denominada funcional porque ao reflectir a ausência de dano nos órgãos reprodutores, sugere que a remoção da causa reverta a deficiência.⁽⁶³⁾ Estes dados são importantes na medida em que se estima que, sensivelmente, 35% dos casos de amenorreia secundária se devam à síndrome anovulatória funcional hipotalâmica.^(32, 126) Podemos observar que este número é relevante.

O ambiente que conduz às alterações nas sociedades industrializadas não se relaciona com eventos ameaçadores da vida.⁽⁶³⁾ Actualmente, os agentes indutores de *stress* diários evoluíram e, no mundo ocidental, raramente a mulher se depara com situações de ‘vida ou morte’. Actualmente são representados por desafios do dia-a-dia que despoletam mecanismos de *coping* fisiológicos e psicológicos, activando processos neurais centrais suficientes para prejudicar a função ovária em vários indivíduos.⁽⁶³⁾ São de tal forma importantes que as

interacções sociais e o ambiente psicossocial compreendem o estímulo primário que activa os circuitos neurais controladores da função reprodutora. ⁽¹⁷⁶⁾

Em países industrializados, onde a comida está normalmente disponível em abundância ao longo de todo o ano, as deficiências na reprodução são atribuídas a *stress* ou outros factores comportamentais como desordens alimentares e exercício físico recreativo. ⁽³⁾

Factores psicológicos, como ansiedade ou depressão, também contribuem substancialmente, apesar do seu papel ser, por vezes, controverso, por dificuldades em definir e quantificar tais fenómenos. ⁽¹⁷⁶⁾ Podemos ainda considerar experiências em tempo de guerra, como o trabalho relacionado com a guerra ou a permanência em campos de concentração, como factores causadores de *stress* major. ⁽⁶³⁾

A percepção de *stress* elevado é um factor de risco para disfunção ovária. ⁽⁶³⁾ As mulheres mais propensas a sofrer da síndrome de amenorreia funcional hipotalâmica são aquelas perfeccionistas, ansiosas por agradar e com dificuldades de *coping*. ⁽⁴⁷⁾ Assim, resultados reprodutivos insuficientes podem ser despoletados por eventos indutores de *stress* e podem ser mais prevalentes em mulheres susceptíveis a uma resposta fisiológica exagerada a eventos causadores de *stress*. ⁽¹⁰⁵⁾ Um baixo estrato socioeconómico é frequentemente referido como causa de *stress* psicológico ⁽⁸³⁾ e a anovulação é mais comum em mulheres nesta condição. ⁽¹⁶⁵⁾

A hormona libertadora de corticotrofina relaciona-se com o início de alterações fisiológicas e comportamentais induzidas pelo *stress* em mamíferos ⁽¹⁰⁷⁾ e atendendo a que o hipotálamo feminino tem maior quantidade desta hormona que o hipotálamo masculino, a reactividade do eixo HHSR ao *stress* poderá ser maior nas mulheres. A activação prolongada

deste eixo por *stress* psicossocial no trabalho, prisioneiras a aguardar execução, malnutrição na anorexia nervosa, exercício físico prolongado, causa uma inactivação do eixo HHO. ^(40, 44, 58, 62, 78, 101, 130, 170)

A activação do eixo HHSR culmina com o aumento do cortisol, cujas concentrações sanguíneas podem ser facilmente medidas ⁽²⁰⁾ e que é essencial para que os animais recuperem da exposição ao agente de *stress*. ⁽¹⁰⁷⁾ Este aumento é necessário para a supressão da resposta hipofisária à estimulação pela GnRH ^(14, 107) e também interfere com o eixo HPG em noutros locais, dependendo das espécies, género, bem como, da sua magnitude e duração plasmáticas. ⁽¹⁵⁸⁾

A etiologia da amenorreia funcional hipotalâmica é claramente ambiental, devendo-se a respostas psicofisiológicas e comportamentais a acontecimentos da vida, ⁽⁶³⁾ incluindo *stress* psicológico e perturbações emocionais. ⁽⁷⁰⁾ A amenorreia pode ainda relacionar-se com susto ou dor repentina, exigências psicológicas ou físicas no local de trabalho ou escola, doença psiquiátrica, especialmente depressão ou psicose. ^(108, 128) Esta afecção compreende três factores: importância etiológica de estímulos psicológicos, origem hipotalâmica do défice e reversibilidade hipotética da síndrome. ⁽⁹⁾ Consideram-se, ainda, duas características adicionais: o início do síndrome parece coincidir com a exposição ao *stress*, ser precedido por malnutrição ou restrição dietética e o facto de haver uma variação individual na resposta ao *stress*. ⁽¹⁷⁸⁾

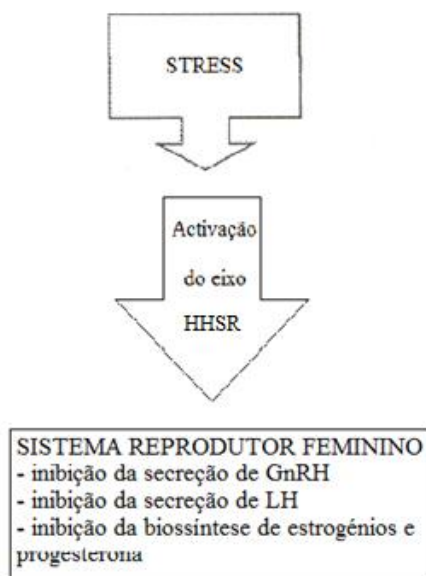


Fig. 12. Relação do *stress* com a função reprodutora feminina. (Adaptado de Kalantaridou, 2010)

Fisiopatologia

Durante um período de *stress* os dois sistemas principais na mediação da resposta ao *stress* são a ACTH e as redes neuronais não-adrenérgicas do *locus coeruleus*, bem como os seus efeitos no eixo hipófise-supra-renal e vias autónomas. Estes sistemas principais estão ligados, de forma a que, a activação de um, active o outro. ⁽²³⁾

A principal função do hipotálamo é regular todo o eixo neuroendócrino e, assim, manter a homeostasia e promover a adaptação. Para exercer estas funções, o hipotálamo, recebe informação neural aferente de diversas áreas cerebrais, incluindo o hipocampo, o tronco cerebral e lobo frontal. Recebe ainda informação periférica através de sinais que atravessam a barreira hemato-encefálica. Deste modo, funciona como um coordenador das respostas endócrinas às alterações do meio. ⁽¹¹⁾

A hiperactivação crónica de qualquer elemento do eixo HHSR, tal como hormona libertadora de corticotrofina, corticotripina, β -endorfina, glicocorticóides, ou outras substâncias associadas, como citocinas pró-inflamatórias ou deficiência de factor de crescimento I semelhante à insulina induzido pela hormona de crescimento resulta em insuficiência reprodutora feminina, ^(80, 82, 85, 124, 131, 135) por supressão do eixo HHO ⁽³³⁾ e, consequentemente, dos níveis circulantes de gonadotrofinas. ^(26, 137, 157, 167)

É difícil distinguir as alterações neuroendócrinas como causa ou como fenómenos simultâneos à disfunção reprodutora. ⁽⁷⁴⁾ Além disso o cortisol causa imunossupressão e mudança de um estado de anabolismo para catabolismo, assim as alterações a longo prazo no estado reprodutivo são difíceis de relacionar de certeza com a acção isolada do cortisol no sistema endócrino reprodutor. ⁽¹¹⁷⁾ Mediadores imunes como as citocinas são elementos

importantes na modulação das respostas do eixo HHSR nos seus três níveis – hipotálamo, hipófise e glândula supra-renal. ⁽²⁷⁾

As manifestações reprodutivas consistem em amenorreia, oligomenorreia, polimenorreia ou deficiência da fase luteínica. ⁽⁴⁾

As alterações subtis deste problema revelam-se por um défice na secreção de progesterona na fase luteínica do ciclo, a chamada deficiência da fase luteínica, ^(48, 59, 93) em que o corpo amarelo pode ser caracterizado por défices múltiplos de hormonas, incluído concentrações baixas de estradiol e inibina. ^(148, 149)

Um defeito mais significativo é a anovulação, sem que seja percebida, porque ocorrem flutuações na concentração do estradiol que podem conduzir a uma hemorragia vaginal que mimetiza uma menstruação. ⁽⁵⁰⁾ O síndrome do folículo luteinizado não roto também pode mimetizar uma ovulação normal. ^(72, 183)

É provável que a amenorreia seja precedida por menstruações irregulares e oligomenorreia. ⁽³⁾

Jovens com amenorreia funcional apresentam níveis mais altos de cortisol na urina que mulheres com amenorreia de causa orgânica. ⁽⁵⁾ Contudo, permanece incerto se o cortisol é directamente responsável pela disfunção ovária ou se é um marcador de outro agente, dado que a administração exógena numa dose semelhante àquela provocada por um evento de *stress* agudo não causa uma alteração significativa na função reprodutora. ⁽¹⁰⁾

Para além das características psicológicas já referidas, constatou-se que as mulheres com amenorreia funcional hipotalâmica têm índices da massa corporais (IMC) normais ou ligeiramente diminuídos e mulheres com anovulação ou deficiência da fase luteínica demonstram alterações fisiológicas semelhantes, embora menos pronunciadas. ⁽⁷⁶⁾

Foi especulado que o trauma psicológico induzia uma alteração na libertação do impulso nervoso no hipotálamo, conduzido a uma falha na libertação de LH pela hipófise.

O núcleo paraventricular do hipotálamo é a principal localização dos neurónios parvocelulares neurosecretores responsáveis pela distribuição de CRH no sistema porta hipofisário, um evento que activa o eixo hipófise-supra-renal em situações de emergência. ^{(139,}

¹⁵⁶⁾ Está documentada uma relação neural directa entre CRH e GnRH. ⁽¹³⁰⁾

Se um declínio significativo na secreção pulsátil de GnRH ocorrer, a secreção hipófise de LH e FSH é reduzida, comprometendo a foliculogénese, a ovulação ou ambas. ⁽⁴⁾

O cortisol pode diminuir a síntese de estradiol ao reduzir a resposta ovária à LH e à FSH. Foi identificado o receptor tipo 2 GR nas células da granulosa e os glicocorticóides diminuem a resposta das células da granulosa às hormonas gonadotrópicas, com prejuízo na geração do sinal de retrocontrolo positivo, com atraso ou impedimento do pico de LH. O pico de LH também pode estar comprometido por diminuição da resposta neuroendócrina dos gonadotropos hipofisários ao sinal de retrocontrolo positivo. ^(56, 98, 140) Apesar disso, o cortisol plasmático necessita aparentemente de atingir um determinado valor antes que ocorra a depressão de testosterona e estradiol. ⁽¹¹⁸⁾ As reduções de esteróides plasmáticos podem dever-se à redução da síntese ou ao aumento do metabolismo e *clearance*, mas maioritariamente a queda estrogénica parece dever-se a uma diminuição na síntese. ⁽¹¹⁶⁾

A administração de ACTH exógena ou corticosteróides impede o pico de LH, bloqueia a ovulação em suínos e suprime a elevação de LH pós-ovariectomia. O cortisol – e não a ACTH – é eficaz em animais adrenalectomizados, o que indica um papel essencial da glândula supra-renal como mediadora desta acção. ⁽³⁹⁾

A administração exógena de GnRH estimula a libertação de LH em porcas ovariectomizadas tanto na presença como na ausência de cortisol, indicando o hipotálamo como local de inibição pelo cortisol. ^(39, 145) Este também suprime a libertação de LH por estimulação da GnRH em células hipofisárias bovinas isoladas, sugerindo uma inibição adicional ao nível da hipófise. ⁽¹¹⁵⁾

Os glicocorticóides inibem a indução da produção de estrogénios pela FSH, quando adicionados a culturas de células da granulosa de ratos, sugerindo o ovário como outro local de inibição. ⁽⁵⁶⁾

Vários estudos demonstraram que o tratamento prolongado com cortisol ou a elevação artificial em mulheres reduz a frequência de picos de LH durante a fase folicular do ciclo menstrual. ⁽¹³⁷⁾

É importante notar que a activação prévia do eixo HHSR sensibiliza o eixo reprodutivo ao próximo evento de *stress*, tornando o seu impacto desproporcionalmente elevado, mas recorrendo a um antagonista do CRH esta sensibilização é revertida. ^(121, 179)

Sabe-se que o cortisol não é produzido *de novo* pelos ovários, que não possuem as enzimas necessárias à sua síntese, mas é transportado a partir das glândulas supra-renais através da circulação sanguínea. ⁽¹¹⁰⁾ Atinge o ovário de duas formas: a maioria ligada a proteínas plasmáticas e uma pequena parte sob a forma de fracção livre. A principal proteína ligante do cortisol é a globulina transportadora de corticosteróides (CBP, do inglês *corticosteroid binding protein*). Uma molécula de CBP liga-se a uma molécula de cortisol com alta afinidade. A albumina também liga o cortisol, mas com menor afinidade. Existe ainda uma terceira proteína a ligar esteróides: globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG, do inglês *sex hormone binding globulin*), que liga o cortisol com baixa afinidade e não tem significado fisiológico no que respeita aos glicocorticóides. ⁽³⁵⁾ A actividade biológica

do cortisol parece estar relacionada à fracção livre, tornada disponível pela passagem do cortisol dos capilares para as células.⁽¹³⁴⁾

A função reprodutora é aparentemente um dano precoce da activação do eixo, ou um fenómeno concomitante, porque a supressão da função ovária acontece com elevações relativamente baixas do cortisol.⁽⁵¹⁾

Também se pensa que haja uma relação dose-resposta entre a gravidade do *stress* e a proporção de pessoas que desenvolve amenorreia.⁽³²⁾

O papel da CRH como hormona anti-reprodutora no cérebro já foi demonstrado em várias experiências. Contudo, as vias pelas quais a CRH interfere a actividade neuronal da LHRH durante o *stress* ainda não estão identificadas. Não há provas que a activação dos neurónios CRH parvocelulares no núcleo paraventricular do hipotálamo induza directamente uma alteração da síntese de GnRH induzida pelo *stress*.^(136, 144, 155) A influência da CRH nas gónadas leva a supor que os efeitos do *stress* na reprodução possam ser o resultado de actividade periférica parácrina da CRH no ciclo de vida ovário.⁽⁸⁷⁾

A activação do eixo HHSR é responsável pela amenorreia hipotalâmica induzida pelo *stress*, que pode ser observada em casos de ansiedade, depressão, malnutrição, distúrbios alimentares e exercício físico excessivo continuado, bem como no hipogonadismo da síndrome de Cushing.⁽²⁴⁾ Antes desta amenorreia ser revertida, a função do eixo HHSR normaliza.⁽⁶⁾

Locais de Disrupção do Eixo HHO

O sistema reprodutor é susceptível de sofrer disfunção através de uma variedade considerável de agentes pejorativos ou estímulos que actuem em vários sítios: no sistema nervoso central – causando uma ruptura do normal padrão de secreção de hormona gonadotrópica pela hipófise e de alterações do comportamento reprodutivo; ao nível do ovário – danificando ou destruindo ovócitos directamente; ou a nível de outros sistemas que possam indirectamente interferir com a função hipotálamo-hipofisária, por exemplo alterando os mecanismos de retrocontrolo. ^(1, 110, 132)

Existem receptores para a CRH em quase todos os tecidos reprodutores femininos, incluindo o ovário, o útero e o trofoblasto placentar. ^(81, 86, 109, 177) Foram, também, encontrados receptores para glicocorticóides nos neurónios GnRH hipotalâmicos e nos gonadotrofos hipofisários. ^(15, 21)

O local mais provável de acção do cortisol são os receptores tipo 2 GR nos gonadotrofos hipofisários. A acção do cortisol também pode ocorrer através de um mecanismo parácrino, actuando a nível dos receptores tipo 2 GR de células hipofisárias que não os gonadotrofos. ^(69, 115) As células foliculares estreladas da hipófise anterior apresentam receptores tipo 2 GR e respondem à acção do cortisol sintetizando anexina 1, um agente parácrino inibitório. ^(66, 114, 122) Receptores para esta proteína foram identificados em todas as células da hipófise anterior, incluindo gonadotrofos. ⁽²²⁾

Outro mecanismo de acção indirecto do cortisol na diminuição da resposta da hipófise à GnRH é pela ligação aos receptores tipo 2 GR noutros locais que não a hipófise. ^(69, 161)

Existe em neurónios do hipotálamo de mamíferos a hormona inibidora da gonadotrofina. Pensa-se que aja na hipófise suprimindo a resposta à GnRH. É possível que o cortisol estimule a produção de um factor inibitório por acção no hipotálamo. ^(69, 161)

O ovário é susceptível à acção dos glicocorticóides, por possuir receptores de glicocorticóides. ⁽¹¹⁰⁾ A CRH nas células ováricas da teca e da granulosa reduz a esteroidogénese ovária de uma forma dose-dependente, o que sugere que a CRH no ovário pode conduzir a falência ovária em mulheres expostas a níveis elevados de *stress* psicológico. ^(86, 109, 177)

Um efeito directo da acção dos glicocorticóides pode ser a atresia folicular pela supressão da acção da LH a nível do seu receptor. Os glicocorticóides também induzem deficiência estrogénica pela supressão da actividade da aromatase das células da granulosa. ^(12, 57, 77, 96, 143, 184)

Mecanismos Possíveis de Disrupção do Eixo HHO

Os mecanismos exactos pelos quais o *stress* influencia a função ovária não estão perfeitamente conhecidos.⁽¹⁷²⁾ Também não há evidências que os factores iniciadores sejam os mesmos que mantêm a GnRH baixa.⁽⁷⁾

Reconhece-se que nos mamíferos apenas ocorrem dois tipos de receptores para a CRH: CHR-R1 e CHR-R2. Foram também sugeridas acções periféricas e centrais para o CRH.⁽⁵⁴⁾

A CRH encontrada no sistema reprodutor participa em várias funções reprodutoras com componente inflamatório. A nível central a CRH e peptídeos proopiomelanocortina CRH-induzidos, como a beta-endorfina, inibem a secreção hipotalâmica de GnRH.⁽⁸⁷⁾ O receptor tipo 1 - CRH1 ocorre em maior quantidade na hipófise.⁽⁹¹⁾ No ovário pode participar na regulação da esteroidogénese e nos processos inflamatórios ovários – ovulação e luteólise. Neste órgão localiza-se principalmente nas células da teca a rodear os folículos ovários, nas células luteinizadas do estroma e no citoplasma do óvulo.⁽⁸⁷⁾ Não se detecta CRH em ovócitos dos folículos primordiais humanos, mas em folículos maduros há expressão genética abundante de CRH-R1 e CRH, sugerindo que a CRH possa influenciar o desenvolvimento folicular de forma autocrina e parácrina.⁽²⁾

O *stress* induz um aumento da expressão dos genes codificadores de CRH1 nas células do estroma ovário.⁽¹⁰⁴⁾

O seu efeito inibitório na esteroidogénese ovária processa-se de forma dose-dependente e interleucina-1 mediada. O aumento de CRH ovária pode estar relacionado com falência ovária precoce em mulheres expostas a *stress* psicossocial muito intenso.^(18, 45)

Os efeitos biológicos desta hormona são modulados pela proteína transportadora de CRH (CRH-BP, do inglês *corticotropin-releasing hormone binding protein*), que controla a sua biodisponibilidade.⁽¹⁴⁶⁾

No intuito de esclarecer as suas acções biológicas, foram administrados periféricamente inibidores do receptor CRH – *CP154,52* (em ratos) e *antialarmina* (em macacos), resultando numa atenuação do aumento plasmático de ACTH induzido por *stress*. Estes compostos também se ligaram a receptores cerebrais, pelo que se conclui que passem a barreira hemato-encefálica.⁽⁹¹⁾

O hCRH, antagonista do CRH, inibe tanto os receptores CRH1, como os receptores CRH2. A sua administração reverteu várias alterações induzidas pelo *stress*, o que permite concluir a importância do CRH na mediação de alterações hormonais e comportamentais induzidas pelo *stress* em mamíferos. Por ser um peptídeo, o hCRH não ultrapassa a barreira hemato-encefálica.^(68, 164)

Existem pelo menos três tipos de receptores implicados no início da resposta neuroendócrina aos corticosteróides no eixo HHSR.^(127, 150)

Um é o receptor de mineralocorticóides (Tipo 1, MR), que medeia acções de retrocontrolo negativo dos níveis basais de corticosteróides.^(127, 150)

O segundo é o receptor de glicocorticóides (Tipo 2, GR), que não está apenas envolvido em mecanismos de retrocontrolo de corticosteróides, mas também mecanismos de retrocontrolo perante níveis elevados de glicocorticóides durante períodos de *stress*.^(65, 127, 150)

O terceiro é um receptor membranar de glicocorticóides, que parece mediar acções rápidas de corticosteróides, não-genómicas, em células neuroendócrinas.⁽²⁸⁾

Estes três tipos de receptores existem na hipófise de mamíferos. ^(28, 52)

O tipo 2 é expresso em gonadotropos e neurónios hipotalâmicos contendo receptores de estradiol e progesterona, ou seja, neurónios implicados na regulação de GnRH, ⁽³⁴⁾ bem como outras células da hipófise, ⁽⁷³⁾ sendo o receptor mais importante para a acção inibitória do cortisol. ⁽¹⁴⁾

Durante períodos de *stress* suspeita-se que ocorra uma sensibilidade aumentada da glândula SR ou alteração do retrocontrolo negativo dos glicocorticóides, em vez de, simplesmente, um aumento na via central. ^(7, 43)

Tendo em vista os efeitos finais da acção do *stress* no sistema reprodutor, especula-se que a diminuição plasmática dos valores de estrogénios pode resultar da redução de substrato disponível, em vez da inibição da aromatase P450, que medeia a conversão de testosterona em estradiol. ⁽¹¹⁸⁾

Os efeitos do cortisol podem concretizar-se seguindo mecanismos genómicos ou não-genómicos. A rapidez do efeito do cortisol é a favor de efeitos não-genómicos, mas não exclusivamente. ⁽¹⁶³⁾

Em situações crónicas, pensa-se que os glicocorticóides actuem segundo mecanismo genómicos, modulando a transcrição e a translação de genes do receptor GnRH. ⁽⁹⁰⁾

Em humanos os glicocorticóides activam uma via da proteína-cinase activada por mitogénios, num curto espaço de tempo, por um mecanismo não genómico, envolvendo o receptor tipo 2 GR. ^(147, 154)

Pensa-se que existam outros factores a favorecer a inibição do eixo HPG. Entre eles contam-se:

- o neuropéptido arginina-vasopressina ou hormona anti-diurética, que pode agir de modo sinérgico com a CRH para influenciar a secreção de cortisol e a actividade da beta-endorfina sob condições de *stress*.
- o GABA, que se relaciona com a manutenção da amenorreia funcional hipotalâmica através dos seus efeitos na libertação do cortisol, de GnRH, ou ambos.
- a leptina, a hormona que promove a saciedade, suprime o eixo HHSR e potencia a actividade dos neurónios GnRH. Encontra-se marcadamente diminuída em mulheres com amenorreia funcional hipotalâmica.

Estes podem agir de modo central ou modular os efeitos das hormonas intervenientes. Alopregnanolona, neuropeptídeo Y, dopamina, norepinefrina e serotonina são outros factores potencialmente implicados, cujos mecanismos de acção ainda não estão completamente esclarecidos. (8, 25, 38, 55, 60, 100)

Concomitantemente, os agentes causadores de *stress* induzem a expressão hipotalâmica de IL e aumentam a IL-18 e o TNF α , que, em particular, suprime a secreção de LH. A exposição prolongada a citocinas activa directamente a libertação de corticotropina e glicocorticóides. Assim, as citocinas suprimem a função reprodução, de forma directa ou indirecta, pela activação da secreção hipotalâmica de CRH, hipofisária de ACTH e de β -endorfina, bem como pela elevação periférica de glicocorticóides e inibição da esteroidogénese ovária. (88, 89, 131, 152, 160)

Alguns Resultados Experimentais

No sentido de clarificar os mecanismos e efeitos exactos do *stress* na função ovária, têm vindo a ser feitas, ao longo dos anos, várias experiências. Esses estudos incluem uma variedade de animais vertebrados – rãs, lagartos e peixes – e, particularmente, mamíferos – ovelhas, vacas, roedores e primatas – tendo sido realizados tanto *in vivo* como *in vitro*, recorrendo, muitas vezes, a culturas celulares.

Num estudo realizado em lagartos – *Mabuya carinata* – concluiu-se que o *stress* causa um aumento significativo no diâmetro nuclear médio das células da glândula supra-renal e redução no número médio de ilhéus de polpa branca no baço, o que indica que, indirectamente, a activação da glândula supra-renal causa imunossupressão. Verificou-se, ainda, uma diminuição significativa no peso do ovário, bem como no número médio de ovócitos e de folículos primordiais em lagartos sujeitos a *stress* relativamente aos controlos. Averiguou-se, ainda, a ausência de folículos vitelogénicos. A administração de um antagonista da CRH em lagartos expostos a *stress* resultou em vitelogénese e crescimento folicular. O peso do ovário, o número médio de ovócitos e de folículos primordiais foram superiores neste grupo. Assim, podemos concluir que o hCRH – antagonista da CRH, atenua a inibição do desenvolvimento folicular induzida pelo *stress*.⁽⁴²⁾

Estudos em mamíferos demonstram que estes também vêm a sua função reprodução alterada pelo *stress*. Este prejudica o desenvolvimento folicular em vacas, reduz a secreção ovária de esteróides em raposas e promove quistos ováricos em roedores.^(41, 111, 181)

O *stress* crónico provoca diminuição dos níveis plasmáticos de esteróides em roedores, bem como a ocorrência de quistos ovários. ⁽⁴¹⁾

Um efeito inibitório do CRH na secreção de LH é demonstrado pelo facto da exposição de ratos machos adultos castrados a electrochoques inevitáveis e intermitentes causar uma importante diminuição da concentração plasmática de LH. Administrando um antagonista semelhante ao hCRH tal diminuição não se verifica. ⁽¹³²⁾

O antagonista da CRH bloqueia os seus efeitos e reverte muitos dos comportamentos, alterações endócrinas e fisiológicas, induzidos pelo *stress*, em animais de laboratório. ^(53, 68, 113)

A dose de hCRH administrada pode não ser suficiente para bloquear completamente os efeitos nefastos do *stress* no ovário. É possível, também, que outros sistemas neuroquímicos possam estar adicionalmente envolvidos na resposta ao *stress*, por exemplo: opióides e o sistema noradrenérgico mediam a resposta ao *stress* e a ADH influencia a secreção de ACTH em mamíferos. ⁽⁶⁷⁾

Em roedores a secreção de CRH interfere com a libertação plasmática de LH durante *stress* neurogénico e metabólico. ^(79, 169) A hipótese de que a CRH inibe centralmente a libertação de GnRH é devida a observações em ratos machos, nos quais a administração sistémica de CRH não altera a libertação de GnRH. Todavia, em fêmeas a injeção intracerebroventricular de CRH suprime a actividade do eixo HPG, independentemente do estado do ovário. ^(120, 132, 133) Se a injeção de CRH for administrada na área pré-óptica do hipotálamo (local onde se dá a maior expressão de GnRH e de neurónios imunorreactivos) há inibição marcada da libertação de GnRH para a eminência mediana. ⁽¹²⁹⁾

O bloqueio de CRH, usando a astressina B, sua antagonista, reverte o compromisso reproductivo. ⁽¹⁶⁸⁾

A administração de ACTH diminui os níveis séricos de estradiol e impede a normal maturação folicular em suínos. ⁽¹⁶⁶⁾

A corticosterona em células da granulosa de roedores diminui a produção de estradiol *in vitro*. ⁽¹⁶²⁾

A administração de FSH a lagartos tratados com corticosterona não estimulou o desenvolvimento folicular, pelo que se conclui que haja efeito da corticosterona no ovário. ^(106, 153)

Em animais ovariectomizados a administração contínua de glicocorticóides suprime a secreção de LH, o que permite concluir que o cortisol exerce efeito a nível do hipotálamo, reduzindo a secreção pulsátil de GnRH. ⁽³⁷⁾

O agonista do cortisol – dexametasona, mimetiza a acção aguda daquele na supressão da resposta hipofisária à GnRH. ⁽³¹⁾

A acção inibitória do cortisol é revertida por um antagonista do tipo 2 GR, mas não do tipo 1 MR. ⁽¹³⁾ Observou-se igualmente que um pré-tratamento com RU486 previne o efeito inibitório, confirmando que este antagonista bloqueia a supressão da resposta da hipófise à GnRH induzida pelo cortisol. ⁽¹⁴⁾

Em humanos, o envolvimento das glândulas supra-renais na resposta ao *stress* é revelada pela sua hipertrofia e hiperplasia. ⁽¹¹²⁾

Mulheres durante a fase folicular, a quem foram feitas administrações bi-diárias de cortisol durante 10 dias, sofreram uma redução da pulsatilidade de LH. ⁽¹³⁷⁾ Os glicocorticóides reduzem a resposta de LH a uma única administração de GnRH em mulheres. (39, 94, 119)

Até mesmo medições directas do cortisol no líquido cérebro-espinhal em mulheres com amenorreia funcional hipotalâmica implicaram indirectamente o CRH como mediador do comprometimento reprodutivo. ⁽¹⁶⁾

4.1. Um Caso Particular – Exercício Físico

Um caso particular de *stress* é aquele promovido pelo exercício físico, tanto recreativo como de competição. Trata-se de um *stress* energético, isto é, o organismo sofre com um balanço energético negativo – há um aporte calórico insuficiente para as necessidades.

O exercício físico pode causar alterações menstruais subtis: defeitos da fase luteínica e anovulação – demonstradas apenas por medições hormonais – ou alterações mais marcadas como amenorreia ou oligomenorreia – acessíveis a uma avaliação clínica.

Segundo um estudo de De Souza cerca de metade das mulheres que se exercitam sofrem alterações menstruais subtis e que um terço pode atingir a amenorreia. ⁽²⁹⁾

Mulheres amenorreicas apresentam comumente um estado hipometabólico, caracterizado por diminuição de tri-iodotironina, leptina, glicose, insulina, factor de crescimento I semelhante à insulina e aumento de hormona de crescimento e cortisol. ⁽⁷¹⁾

Apesar do mecanismo exacto destas alterações ainda não ser conhecido, o desequilíbrio energético desempenha um papel fundamental. ⁽¹⁸⁰⁾

Pensa-se que as alterações sejam devidas a uma inibição da libertação de GnRH pelo hipotálamo consequente a uma activação do eixo HHSR. ⁽¹⁷⁵⁾

A amenorreia em jovens atletas associa-se frequentemente a desordens alimentares agravando o aporte calórico insuficiente. ⁽⁴⁶⁾

Pensa-se que o exercício e um baixo peso corporal isoladamente não conduzam a amenorreia e que um aumento gradual na intensidade do exercício se associe menos a alterações na função reprodutora. ⁽¹⁷³⁾

É importante salientar que a amenorreia induzida pelo exercício é um diagnóstico de exclusão. ⁽¹⁵¹⁾

5. Conclusões

Existem variações consideráveis na resposta reprodutiva. Algumas mulheres mantêm os ciclos normais, outras progridem para disfunção da fase luteínica ou anovulação, enquanto outras evoluem rapidamente para amenorreia funcional hipotalâmica. ^(30, 75, 174) À medida que o *stress* aumenta e fenómenos fisiológicos ou psicológicos de *coping* falham, as mulheres passam de perturbações ligeiras a uma disfunção mais significativa, mesmo considerando variações inter-pessoais. ^(64, 74) De modo semelhante aos macacos, as mulheres apresentam variações na reacção ao *stress* do quotidiano, tanto como a eventos mais graves como em contexto de guerra. ^(32, 182) Tipos diversos de agentes de *stress* ou de desafios podem causar alterações diferentes no equilíbrio neurohumoral, pelo que a apresentação não é uniforme para diferentes mulheres ou situações. ⁽⁶⁾ As deficiências funcionais reprodutoras são suficientes para causar infertilidade ou abortos de repetição em mulheres com ciclos menstruais aparentemente regulares. ⁽⁵⁹⁾

Especulou-se que características da personalidade como perfeccionismo e a vontade de agradar dificultam um *coping* adequado e aumentam a sua vulnerabilidade a alterações na reprodução. ^(7, 84) Depressão ou certos traços de personalidade podem representar um marcador adicional para vulnerabilidade a sofrer de disfunção ovária. ⁽⁶³⁾ Assim como os défices funcionais, as diferenças individuais à susceptibilidade para os mesmos, provavelmente têm uma etiologia multifactorial, variando com a situação. ⁽⁶³⁾ Assim, factores psicobiológicos ajudariam a determinar quais as mulheres susceptíveis a sofrer de amenorreia funcional hipotalâmica. ⁽²³⁾

Não sabemos ainda se os factores psicológicos e o exercício físico contribuem independentemente para etiologia de distúrbios na função ovária ou é necessário e suficiente um défice no balanço energético. ^(92, 102, 125, 159)

Na vida diária, os comportamentos metabólicos e psicológicos raramente estão separados. ⁽⁹⁾ Aparentemente o *stress* está relacionado com a diminuição do apetite. Quanto mais profundo o *stress* maior esta diminuição, facto que está de acordo com a teoria que prevê que as alterações na função reprodutora resultem de um balanço energético negativo, ⁽⁹⁹⁾ estando este facto também relacionado com a amenorreia induzida pelo exercício físico.

A conservação da energia destinada à reprodução diminui a fertilidade por impedir a fertilização ou por prejudicar a implantação de um ovo, ⁽³⁸⁾ mas esta alteração dos recursos metabólicos não é necessariamente benigna ⁽⁶³⁾ sabe-se, contudo, que exposição reduzida ao cortisol parece favorecer um normal desenvolvimento folicular antes do estágio pré-ovulatório. ⁽⁹⁷⁾

Embora tanto o *stress* como os glicocorticóides sejam responsáveis pela redução da resposta da hipófise à GnRH – mediada pelos receptores tipo 2 GR; inibam a secreção pulsátil de LH, atenuem o aumento de estradiol, atrasem o pico de LH, bloqueiem a ovulação e alterem a função do corpo amarelo, não há estudos que determinem em que extensão os glicocorticóides são responsáveis por tais alterações. ⁽¹⁴⁾ Uma libertação prejudicada de LH conduz frequentemente à anovulação, bem como a distúrbios menstruais. ^(95, 138)

Apesar da ausência de conhecimento completa sobre as alterações reprodutivas causadas pelo *stress*, sabe-se que um aumento do cortisol é tanto necessário, como suficiente para diminuir a resposta da hipófise à GnRH. ⁽¹⁴⁾

Um ponto positivo a salientar é que os efeitos do *stress* na função ovária podem ser reversíveis ⁽¹⁷¹⁾ e que a redução do *stress* utilizando métodos cognitivos restaurou a função ovária e a menstruação em mulheres com amenorreia funcional hipotalâmica. ⁽⁹⁾

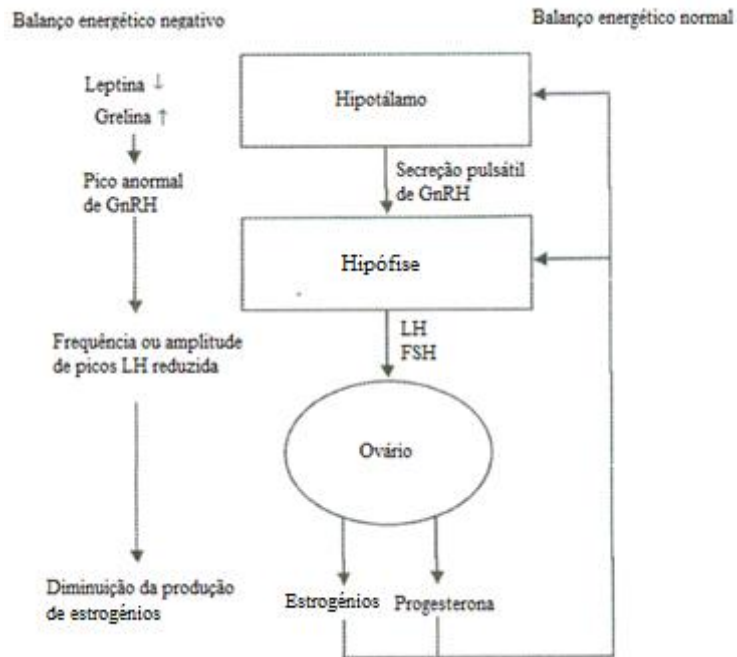


Fig. 12. Eixo HHO e desequilíbrio energético. (Adaptado de Stafford, 2005)

Referências

- (1) Armstrong D (1986) Environmental Stress and Ovarian Function. *Biology of Reproduction* 34:29-39
- (2) Asakura H, Zwain I, Ven S (1997) Expression of genes encoding corticotropin-releasing factor (CRF), type 1 CRF receptor, and CRF binding protein and localization of the gene products in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2720-2725
- (3) Berga S (1996) Functional hypothalamic chronic anovulation. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, M. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Vol 1. Philadelphia: Lippencott-Raven. p 1061-1075
- (4) Berga S (1996) Stress and Ovarian Function. *American Journal of Sports Medicine* 24:6
- (5) Berga S, Daniels I, Kontrick A (1994) Hypercortisolemia distinguishes functional hypothalamic amenorrhea (FHA) from organic forms of amenorrhea (OA). *Society for Gynecological Investigation* 117
- (6) Berga S, Daniels T, Giles D (1997) Women with functional hypothalamic amenorrhea but not other forms of anovulation display amplified cortisol concentrations. *Fertil Steril* 67:1024-1030
- (7) Berga S, Loucks A, Rossmanith W, Kettel L, Laughlin G, Yen S (1991) Acceleration of luteinizing hormone pulse frequency in functional hypothalamic amenorrhea by dopaminergic blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 151-156
- (8) Berga S, Loucks, Daniels T, Adler U, Chrousos G, Cameron J, Matthews K, Marcus M (2000) Cerebrospinal fluid levels of corticotropin-releasing hormone in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 182:776-784

- ⁽⁹⁾ Berga S, Marcus M, Loucks T, Hlastala S, Righam R, Krohn M (2003) Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril* 80:976-981
- ⁽¹⁰⁾ Berga S, Mortola J, Girton L, Suh B, Laughlin G, Pham P, Yen S (1989) Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 68:301-308
- ⁽¹¹⁾ Berga S, Mortola J, Yen S (1988) Application of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 66:242-244
- ⁽¹²⁾ Bigsby R (1993) Progesterone and dexamethasone inhibition of estrogen-induced synthesis of DNA and complement in rat uterine epithelium: effects of antiprogestosterone compounds. *J Steroid Biochem Mol Biol* 45:295-301
- ⁽¹³⁾ Breen K, Karsch F (2004) Does cortisol inhibit pulsatile luteinizing hormone secretion at the hypothalamic or pituitary level. *Endocrinology* 145:692-698
- ⁽¹⁴⁾ Breen K, Karsh F (2006) New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression. *Frontiers in Neuroendocrinology* 27:233-245
- ⁽¹⁵⁾ Breen K, Oakley A, Pytiak A, et al. (2007) Does cortisol acting via the type II glucocorticoid receptor mediate suppression of pulsatile LH secretion in response to psychosocial stress? *Endocrinology* 148:1882-1890
- ⁽¹⁶⁾ Brundu B, Loucks T, Adler L, Cameron J, Berga S (2006) Increased cortisol in the cerebrospinal fluid of women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1561-1565
- ⁽¹⁷⁾ Cacioppo J, Berntson G, Malarkey W, Kiecolt-Glaser J, Sheridan J, Poehlmann K, et al. (1998) Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 840:664-73

- (18) Calogero A, Burrello N, Negri-Cesi P, Papale L, Palumbo M, Ciand A, et al. (1996) Effects of corticotropin-releasing hormone on ovarian estrogen production in vitro. *Endocrinology* 137:4161-4166
- (19) Cannon W (1914) The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol* 33:356-72
- (20) Carragher J, Sumpter J (1990a) The effect of cortisol on the α -secretion of sex steroids from cultured ovarian follicles of rainbow trout. *Gen Comp Endocrinol* 77:403-407
- (21) Chandran D, Attardi B, Friedman R, et al. (1994) Glucocorticoid receptor-mediated repression of gonadotropin releasing hormone promoter activity in GT1 hypothalamic cell lines. *Endocrinology* 134:1467-1474
- (22) Christian H, Taylor A, Flower R, Morris I, Buckingham I (1997) Characterization and localization of lipocortin I-binding sites on rat anterior pituitary cells by fluorescence-activated cell analysis/sorting and electron microscopy. *Endocrinology* 138:5341-5351
- (23) Chrousos G, Gold P (1992) The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 267:1244-1252
- (24) Chrousos G, Torpy D, Gold P (1998) Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. *Ann Intern Med* 129:229-240
- (25) Cunningham M, Clifton D, Steiner R (1999) Leptin's actions on the reproductive axis: Perspectives and mechanisms. *Biol Reprod* 60:216-222
- (26) Daley C, Sakurai H, Adams B, Adams T, (2000) Effect of stress-like concentrations of cortisol on the *feedback* potency of oestradiolin on orchidectomized sheep. *Anim Reprod Sci* 59:167-178

- (27) Dantzer R (2004) Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol* 500:399-411
- (28) de Kloet E, Vreugdenhil E, Oitzl M, Joels M (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 19:269-301
- (29) De Souza M, et al. (2010) High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod* 25:491-503
- (30) De Souza M, Von Heest J, Demers L, Lasley B (2003) Luteal phase deficiency in recreational runners: Evidence for a hypometabolic state. *J Clin Endocrinol Metab* 88:337-346
- (31) Doro L, Breen K, Karsh F, unpublished data
- (32) Drew F (1961) Epidemiology: The epidemiology of secondary amenorrhea. *J Chron Dis* 14:396-40
- (33) Dubey A, Plant I (1985) A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) mediated by the interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release. *Biol Reprod* 33:423-431
- (34) Dufourny L, Skinner D (2002) Progesterone receptor, estrogen receptor α and the type II glucocorticoid receptor are coexpressed in the same neurons of the ovine preoptic area and arcuate nucleus: a triple immunolabeling study. *Biol Reprod* 67:1605-1612
- (35) Dunn J, Nisula B, Rodbard D (1981) Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroid to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 53:58-68
- (36) ESPERANÇA PINA (2004). Órgãos Genitais Femininos. In: *Anatomia Humana dos Órgãos* (Lidel), pp329-377. Lisboa.

- (37) Estienne M, Barb C, Kesner J, Kraeling R, Rampacek G (1991) Luteinizing hormone secretion in hypophysial stalk transected gilts given hydrocortisone acetate and pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Domest Anim Endocrinol* 8:407-414
- (38) Ferin M (1999) Clinical review 105: Stress and the reproductive cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1768-1774
- (39) Fonda E, Rampacek G, Kraeling R (1984) The effect of ACTH or hydrocortisone on serum LH concentrations after adrenalectomy and/or ovariectomy in the prepubertal gilt. *Endocrinology* 114:268-273
- (40) Fredericksen S, Ekman R, Gottfries C et al. (1991) Reduced concentration of galanin, arginine vasopressin, neuropeptide Y and peptide YY in the temporal cortex but not the hypothalamus of brains from schizophrenics. *Acta Psychiatrica Scand* 83:273-277
- (41) Galvez A, Paredes A, Fiedler, J, Venegas M, Lara H (1999) Effects of adrenalectomy of the stress-induced changes in the ovarian sympathetic tone in the rat. *Endocrine* 2:131-135
- (42) Ganesh C, Yajurvedi H (2002) Corticotropin-Releasing Factor Antagonist Attenuates Stress-Induced Inhibition of seasonal Ovarian Recrudescence in the Lizard *Mabuya carinata*. *General and Comparative Endocrinology* 126:144-152
- (43) Genazzani A, Bersi C, Luisi S, Fruzzetti F, Malavasi B, Luisi M, Petraglia F (2001) Increased adrenal steroid secretion in response to CRF in women with hypothalamic amenorrhea. *J Steroid Biochem Mol Biol* 78:247-252
- (44) George P, Chrousos M, David I, et al. (1998) Interaction between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *NIH Conference* 129:229-240
- (45) Ghizzoni L, Mastorakos G, Vottero A, Barreca A, Furlini M, Cesarone A, et al. (1997) Corticotropin-releasing hormone (CRH) inhibits steroid biosynthesis by cultured human

granulosa-lutein cells in a CRH interleukin-1 receptor-mediated fashion. *Endocrinology* 138:4806-4811

(46) Gibson J, Mitchell A, Harries M, Roove J (2004) Nutritional and exercise-related determinants of bone density in elite female runners. *Osteoporos Int* 15:611-618)

(47) Giles D, Berga S (1993) Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: A controlled comparison. *Fertil Steril* 60:486-492

(48) Ginsburg K (1992) Luteal phase defect: Etiology, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 21:85-104

(49) GUYTON e HALL (1998). Os Hormônios Córdico-Supra-Renais e Fisiologia Feminina Antes da Gravidez e os Hormônios Femininos. In: *Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças* (Guanabara Koogan), pp459-556 e pp587-596. Rio de Janeiro.

(50) Guyton AC, Hall JE, eds. 2000. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company.

(51) Gwirtsman H, Kaye W, George D, Jimerson O, Ebert M, Gold P (1989) Central and peripheral ACTH and cortisol levels in anorexia nervosa and bulimia. *Arch Gen Psychiatry* 46:61-69

(52) Harrison R, Balasubramanian K, Yeakley J, Fant M, Svec F, Fairfield S (1979) Heterogeneity of AtT-20 cell glucocorticoid binding sites: evidence for a membrane receptor. *Adv Exp Med Biol* 117:423-440

(53) Heinrichs S, Menzaghi F, Merlo-Pich E, Baldwin H, Rassnick S, Britton K, Koob G (1994) Anti-stress action of a corticotropin-releasing factor antagonist on behavioral reactivity to stressors of varying type and intensity. *Neuropsychopharmacology* 11:119-186

- (54) Hillhouse E, Grammatopoulos D (2006) The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotrophin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology. *Endocr Rev* 27:260-286
- (55) Hilton L, Loucks A (2000) Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278:E43-E49
- (56) Hsueh A, Erickson G (1978) Glucocorticoid inhibition of FSH-induced estrogen production in cultured rat granulosa cells. *Steroids* 32:639-648
- (57) Hsueh A, Erickson G (1983) Glucocorticoid inhibition of FSH-mediated estrogen production of cultured rat granulosa cells. *Steroids* 32:639-643
- (58) Imaki T, Naruse M, Rarada S, et al. (1996) Corticotropin releasing factor up-regulates its own receptor m-RNA in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res* 38:166-170
- (59) Jones G (1949) Some newer aspects of the management of infertility. *JAMA* 141:1123-1129
- (60) Judd S, Wong J, Saloniklis S, Maiden M, Yeap B, Filmer S, Michailov L (1995) The effect of alprazolam on serum cortisol and luteinizing hormone pulsatility in normal women and in women with stress-related anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 80:818-823
- (61) JUNQUEIRA L, CARNEIRO J (2004) Aparelho Reprodutor Feminino. In: *Histologia Básica* (Guanabara-Koogan), pp432-452. Rio de Janeiro.
- (62) Kalantaridou S, Makrigiannakis A, Zoumakis E et al. (2004) Stress and the female reproductive system. *J Reprod Immuno* 62:61-68
- (63) Kaplan J, Manuk S (2004) Ovary Dysfunction, Stress, and Disease: A Primate Continuum. *ILAR Journal* 45.2: 89-115

- ⁽⁶⁴⁾ Kelley K, Daniels G, Poe J, Easser R, Monroe R (1954) Psychological correlations with secondary amenorrhea. *Psychosom Med* 16:129-147
- ⁽⁶⁵⁾ Kim P, Cole M, Kalman B, Spencer R (1998) Evaluation of RU28318 and RU40555 as selective mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor antagonists, respectively: receptor measures and functional studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 67:213-222
- ⁽⁶⁶⁾ Kononen J, Honkaniemi J, Gustafsson J, Pelto-Huikko M (1993) Glucocorticoid receptor colocalization with pituitary hormones in the Tat pituitary gland. *Mol Cell Endocrinol* 93:97-103
- ⁽⁶⁷⁾ Koob G, Bissette G (1989) Measurement and function of neuropeptides: Focus on corticotrophin-releasing factor and arginine vasopressin. *In: Handbook of Research Methods in Cardiovascular Behavioral Medicine* (N. Schneldennan, S. Weiss and P. Kaufmann Eds.). pp. 205-220. Plenum. New York.
- ⁽⁶⁸⁾ Koob G, Heinrichs S (1999) A role for corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. *Brain Res* 1-2:141-152
- ⁽⁶⁹⁾ Kriegsfeld L, Mei D, Bentley G, Ubuka T, Mason A, Inoue K, Ukena K, Tsutsui K, Silver R (2006) Identification and characterization of a gonadotropin-inhibitory system in the brains of mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:2410-2415
- ⁽⁷⁰⁾ Kroger W, Freed S (1956) *Psychosomatic Gynecology: Including Problems of Obstetrical Care*. Glencoe IL: The Free Press
- ⁽⁷¹⁾ Laughlin GA, Yen SS 1996 Nutritional and endocrine metabolic aberrations in amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4301-4309
- ⁽⁷²⁾ LeMaire G (1987) The luteinized unruptured follicle syndrome: Anovulation in disguise. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs* 16:116-120

- ⁽⁷³⁾ Li X, Bowe I, Lightman S, O'Byrne K (2005) Role of corticotropin-releasing factor receptor-2 in stress-induced suppression of pulsatile luteinizing hormone secretion in the rat. *Endocrinology* 146:318-322
- ⁽⁷⁴⁾ Liu J (1990) Hypothalamic amenorrhea: Clinical perspectives, pathophysiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 163:1732-1736
- ⁽⁷⁵⁾ Loucks A, Mortola J, Girton L, Yen S (1989) Alterations in the hypothalamic-pituitary-ovarian and the hypothalamic-pituitary-adrenal axes in athletic women. *J Clin Endocrinol Metab* 68:402-411
- ⁽⁷⁶⁾ Loucks A, Thuma J (2003) Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 88:297-311
- ⁽⁷⁷⁾ Louvet J, Baislic M, Bayard F, et al. (1977) Glucocorticoid receptors in rat ovarian granulosa cell cytosol. 59th Annual Meeting of the Endocrine Society, Chicago IL, P 601 (Abstract).
- ⁽⁷⁸⁾ Lund T, Munson D, Haldy M, et al. (2004) Androgen inhibits, while estrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 16:272-278
- ⁽⁷⁹⁾ Maeda K, Cagampang F, Coen C, Tsukamura H (1994) Involvement of the catecholaminergic input to the paraventricular nucleus and of corticotropin-releasing hormone in the fasting-induced suppression of luteinizing hormone in female rats. *Endocrinology* 134:1718
- ⁽⁸⁰⁾ Makino S, Smith M, Gold P (2002) Regulatory role of glucocorticoids and glucocorticoid receptor mRNA levels on tyrosine hydroxylase gene expression in the locus coeruleus during repeated immobilization stress. *Brain Res* 943:216-223

- ⁽⁸¹⁾ Makrigiannakis A, Zoumakis E, Margioris A, et al. (1996) Regulation of the promoter of the corticotrophin releasing hormone gene in transfected human endometrial cells. *Neuroendocrinology* 64:85-92
- ⁽⁸²⁾ Mann D, Evans D, Edoimiyoya F, et al. (1985) A detailed examination of the in vivo and in vitro effects of ACTH on gonadotropin secretion in the adult rat. *Neuroendocrinology* 40:297-302
- ⁽⁸³⁾ Mannot M (1999) Epidemiology of socioeconomic status and health: Are determinants within countries the same as between countries? *Ann NY Acad Sei* 896:16-29
- ⁽⁸⁴⁾ Marcus M, Loucks T, Berga S (2001) Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 76:310-316
- ⁽⁸⁵⁾ Marti O, Harbuz M, Andres R, et al. (1999) Activation of the hypothalamic-pituitary axis in adrenalectomized rats: potentiation by chronic stress. *Brain Res* 821:1-7
- ⁽⁸⁶⁾ Mastorakos G, Scopa C, Vryonidou A, et al. (1994) Presence of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocr Metab* 79:934-939
- ⁽⁸⁷⁾ Mastorakos G, Webster E, Friedman T, Chrousos G (1993) Immunoreactive corticotropin-releasing hormone and its binding sites in the rat ovary. *J Clin Invest* 92:961
- ⁽⁸⁸⁾ Matsuwaki T, Suzuki M, Yamanouchi K, et al. (2004) Glucocorticoid counteracts the suppressive effect of tumor necrosis factor- α on the surge of luteinizing hormone secretion in rats. *J Endocrinol* 181:509-513
- ⁽⁸⁹⁾ Matsuwaki T, Watanabe E, Suzuki M, et al. (2003) Glucocorticoid maintains pulsatile secretion of luteinizing hormone under infectious stress condition. *Endocrinology* 144:3477-3482

- ⁽⁹⁰⁾ Maya-Nunez G, Conn P (2003) Transcriptional regulation of the GnRH receptor gene by glucocorticoids. *Mol Cell Endocrinol* 200: 89-98
- ⁽⁹¹⁾ McCarthy J, Stephen C, Heinrichs, Dimitri E (1999) Recent advances with the CRF1 receptors: Design of small molecule inhibitors, receptor subtypes and clinical indications. *Curr Pharma Des* 5:289-315
- ⁽⁹²⁾ McEwen B (2001) Invited review: Estrogens effects on the brain: Multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 91:2785-2801
- ⁽⁹³⁾ McNeey M, Soules M (1988) The diagnosis of luteal phase deficiency: A critical review. *Fertil Steril* 50:1-15
- ⁽⁹⁴⁾ Melis G, Mais V, Gambacciani M, Paoletti M, Antinori D, Fioretti P (1987) Dexamethasone reduces the postcastration gonadotropin rise in women. *J Clin Endocrinol Metab* 65:237-241
- ⁽⁹⁵⁾ Melis G, Mais V, Gambaccini M (1987) Dexamethasone reduces the post castration gonadotropin rise in women. *J Clin Endocr Metab* 65:237-241
- ⁽⁹⁶⁾ Meurer K, Cox N, Matamoros I, et al. (1991) Decreased follicular steroids and insulin-like growth factor-I and increased atresia in diabetic gilts during follicular growth stimulated with PMSG. *J Reprod Fert* 91:187-196
- ⁽⁹⁷⁾ Michael A, Cooke B (1994) A working hypothesis for the relation of steroidogenesis and germ cell development in the gonads by glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Molecular and Cellular Endocrinology* 100:55-63
- ⁽⁹⁸⁾ Michael A, Pester L, Curtis P, Shaw R, Edwards C, Cooke B (1993) Direct inhibition of ovarian steroidogenesis by cortisol and the modulatory role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Clin Endocrinol* 38:641-644

- ⁽⁹⁹⁾ Miljic D, Pekic S, Djurovic M, Doknic M, Milic N, Casanueva F, Ghatei M, Popovic V (2006) Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1491-1495
- ⁽¹⁰⁰⁾ Miller K, Parulekar M, Schoenfeld E, Anderson E, Hubbard J, Klibanski A, Grinspoon S (1998) Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: The effects of body composition and nutritional intake. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2309-2312
- ⁽¹⁰¹⁾ Moberg G (1987) Influence of the adrenal axis upon the gonads. *Oxford Rev Reprod Biol* 9:456-496
- ⁽¹⁰²⁾ Moses E, Drevets W, Smith G, Mathis C, Kalro B, Butters M, Leondires M, Greer P, Lopresti B, Loucks T, Berga S (2000) Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: A PET study. *Biol Psychiatry* 48:854-860
- ⁽¹⁰³⁾ MOTA PINTO, (2007) Fisiopatologia do Stress. In: *Fisiopatologia – Fundamentos e Aplicações* (Lidel), pp281-289. Lisboa.
- ⁽¹⁰⁴⁾ Nappi R, Rivest S (1995) Stress-induced genetic expression of corticotrophin releasing factor-receptor within the rat ovaries: an effect dependent on the ovulatory cycle. *Biol Reprod* 53:1417
- ⁽¹⁰⁵⁾ Neponmaschy P, Sheiner E, Mastorakos G, Arck P (2007) Stress, immune function and reproduction. *Ann NY Acad Sci* 1113:350-64
- ⁽¹⁰⁶⁾ Nijagal B, Yajurvedi H (1999) Influence of corticosterone on FSH-induced ovarian recrudescence in the lizard *Mabuya carinata*. *Cen Comp Endocrinol* 115:364-369
- ⁽¹⁰⁷⁾ Nikolarakis K, Almeida O, Herz A (1986) Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone (GnRH) released from superfused rat hypothalami in vitro. *Brain Res* 377:388-390
- ⁽¹⁰⁸⁾ Novak E (1931) *Menstruation and Its Disorders*. New York: D. Appleton and Company

- (109) Ohizzoni L, Mastorakos G, Vottero A, et al. (1997) Corticotropin-releasing hormone (CRH) inhibits steroid biosynthesis by cultured human granulosa-lutein cells in a CRH and interleukin-1 receptor-mediated fashion. *Endocrinology* 138:4806-4811
- (110) Omura T, Morohashi K (1995) Gene regulation of steroidogenesis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 53:19-25
- (111) Osadchuk L, Braastad B, Bakken M (2000) The effect of prenatal stress on steroidogenesis in the gonads of Arctic foxes (*Alopex lagopus*). *Ontogenez* 31:222-226
- (112) Owens M, Nemeroff C (1993) The role of corticotropin releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: Laboratory and clinical studies. *Ciba Found Symp* 172:296-308
- (113) Owens M, Nemeroff C (1999) Corticotropin-releasing factor antagonists in affective disorders. *Exp Opin Invest Drugs* 8:1849-1858
- (114) Ozawa F, Ito T, Ochiai I, Kawata M (1999) Cellular localization and distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and the expression of glucocorticoid receptor message RNA in rat pituitary gland. A combined double immunohistochemistry study and in situ hybridization histochemical analysis. *Cell Tissue Res* 295:207-214
- (115) Padmanabhan V, Keech C, Convey E (1983) Cortisol inhibits and ACTH has no effect on LHRH-induced release of LH from bovine pituitary cells in vitro. *Endocrinology* 112:1782-1787
- (116) Pankhurst N (1998) Further evidence of the equivocal effects of cortisol on in vitro steroidogenesis by ovarian follicles of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Fish Physiol Biochem* 19:315-324
- (117) Pankhurst N, Van Der Kraak G (1997) Effects of stress on reproduction and growth of fish. In "Fish Stress and Health in Aquaculture" (G. Iwama, A. Pickering, J. Sumpter, and C.

Schreck, Eds.), Society for Experimental Biology Seminar Series 62, pp. 73-93. Cambridge Univ. Press, Cambridge, UK.

⁽¹¹⁸⁾ Pankhurst N, Van Der Kraak G (2000) Evidence That Acute Stress Inhibits Ovarian Steroidogenesis in Rainbow Trout in Vivo, through the Action of Cortisol. *Gen Comp Endocrinol* 117:225-237

⁽¹¹⁹⁾ Pearce G, Paterson A, Hughes P (1988) Effect of short-term elevations in plasma cortisol concentration on LH secretion in prepubertal gilts. *J Reprod Fertil* 83:413-418

⁽¹²⁰⁾ Petraglia F, Sutton S, Vale W, et al. (1987) Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing hormone release into hypophysial-portal circulation. *Endocrinology* 120:1083-1088

⁽¹²¹⁾ Petrides J, Mueller G, Kalogeras K, Chrousos G, Gold P, Deuster P (1994) Exercise-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: marked differences in the sensitivity to glucocorticoid suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 79:377-383

⁽¹²²⁾ Philip J, Flower R, Buckingham J (1997) Glucocorticoids modulate the cellular distribution of lipocortin I in the rat brain in vivo and in vitro. *Neuroreport* 8:1871-1876

⁽¹²³⁾ POCOCK e RICHARDS (2006). A Regulação Hormonal do Corpo e A Fisiologia dos Sistemas Reprodutores Masculino e Feminino. In: *Fisiologia Humana – A Base da Medicina* (Guanabara Koogan), pp205-234 e pp460-471. Rio de Janeiro.

⁽¹²⁴⁾ Rabin D, Johnson E, Brandon D, et al. (1990) Glucocorticoids inhibit estradiol-mediated uterine growth: possible role of the uterine estradiol receptor. *Biol Reprod* 42:74-80

⁽¹²⁵⁾ Reid I (1997) Glucocorticoid osteoporosis – Mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 137:209-217

⁽¹²⁶⁾ Reindollar R, Novak M, Tho S, McDonough P (1986) Adult onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 155:531-543

- (127) Reul J, de Kloet E (1985) Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117:2505-2511
- (128) Ripley H, Papinicolaou G (1942) The menstrual cycle with vaginal smear studies in schizophrenia, depression, and elation. *Am j Psychiatry* 98:567-574
- (129) Rivest S, Plotsky P, Rivier C (1993) CRF alters the infundibular LHRH secretory system from the medial preoptic area of female rats: Possible involvement of opioid receptors. *Neuroendocrinology* 57:236
- (130) Rivest S, Rivier C (1995) The role of corticotrophin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions. *Endocr Rev* 16:177-199
- (131) Rivier C, Rivest S (1991) Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biol Reprod* 45:523-532
- (132) Rivier C, Rivier J, Vale W (1986) Stress-induced inhibition of reproductive functions: Role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science* 233:607-609
- (133) Rivier C, Vale W (1984) Influence of corticotropin-releasing factor (CRF) on reproductive functions in the rat. *Endocrinology* 114:914
- (134) Rosner W (1990) The function of cortisol-binding globulin and sex-hormone-binding globulin: recent advances. *Endocrine Reviews* 11:80-91
- (135) Sahlin L (1995) Dexamethasone attenuates the estradiol-induced increase of IGF-1 mRNA in the rat uterus. *J Steroid Biochem Mol Biol* 55:9-15
- (136) Sakanaka M, Shibasaki T, Lederis K (1986) Distribution and efferent projections of corticotrophin-releasing factor-like immunoreactivity in the rat amygdaloid complex. *Brain Res* 382:213
- (137) Saketos J, Sharma N, Santoro N (1993) Suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal women by glucocorticoids. *Biol Reprod* 49:1270-1276

- (138) Saketos M, Sharroa N, Santoro N (1993) Suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal women by glucocorticoids. *Biol Reprod* 49:1270-1276
- (139) Sawchenko P, Swanson L (1990) Organization of CFR immunoreactive cells and fibers in the rat brain: Immunohistochemical studies. In: DeSouza E., Nemeroff C. (Ed), *Corticotropin Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1990*, p.29.
- (140) Schreiber I, Nakamura K, Erickson G (1982) Rat ovary glucocorticoid receptor: identification and characterization. *Steroids* 39:569-584
- (141) Selye H (1993) Effects of adaptation to various damaging agents on the females sex organs in the rat. *Endocrinology* 25:615
- (142) Selye H (2009) Stress and disease. DOI: 10.1288/00005537-195507000-00002
- (143) Shreiber J, Nakamura K, Erickson G (1982) Rat ovary glucocorticoid receptor: identification and characterization. *Steroids* 39:569-584
- (144) Simerly R, Swanson L (1998) Projection of the medial preoptic nucleus: A phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 270: 209
- (145) Smith E, Johnson J, Weick R, Levine S, Davidson J (1971) Inhibition of the reproductive system in immature rats by intracerebral implantation of cortisol. *Neuroendocrinology* 8:94-106
- (146) Smith R (2007) Parturition. *N Engl J Med* 356:271-283
- (147) Solito E, Mulla A, Morris J, Christian H, Flower R, Buckingham J (2003) Dexamethasone induces rapid serine-phosphorylation and membrane translocation of annexin 1 in a human folliculostellate cell line via a novel nongenomic mechanism involving the glucocorticoid receptor, protein kinase C, phosphatidylinositol 3-kinase C, and mitogen-activated protein kinase. *Endocrinology* 111:1164-1174

- ⁽¹⁴⁸⁾ Soules M, Clifton D, Cohen N, Bremner W, Steiner R (1989a) Luteal phase deficiency: Abnormal gonadotropin and progesterone secretion patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 69:813-820
- ⁽¹⁴⁹⁾ Soules M, McLachlan R, Ek M, Dahl K, Cohen N, Bremner W (1989b) Luteal phase deficiency: Characterization of reproductive hormones over the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 69:804-812
- ⁽¹⁵⁰⁾ Spencer R, Young E, Choo P, McEwen B (1990) Adrenalsteroid type I and type II receptor binding: estimates of in vivo receptor number, occupancy, and activation with varying level of steroid, *Brain Res* 514:37-48
- ⁽¹⁵¹⁾ Stafford, D (2005) Altered Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis · Function in Young Female Athletes – Implications and Recommendations for Management. *Treat Endocrinol* 4:147-154
- ⁽¹⁵²⁾ Sugama S, Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Res Rev* 2007; Science Direct
- ⁽¹⁵³⁾ Summers C (1995) Regulation of ovarian recrudescence: Different effects of corticotropin in small and large female lizards, *Anolis carolinensis*. *J Exp Zool* 271:228 -234
- ⁽¹⁵⁴⁾ Suter D, Schwartz N, Ringstrom S (1988) Dual role of glucocorticoids in regulation of pituitary content and secretion of gonadotropins. *Am J Physiol* 254:E595-E600
- ⁽¹⁵⁵⁾ Swanson L, Sawchenko P, Rivier J, Vale W (1983) Organization of ovine corticotropin releasing factor (CRF)-immunoactive cells and fibers in the rat brain: An immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 36:165
- ⁽¹⁵⁶⁾ Swanson L. Biochemical switching in hypothalamic circuits mediating responses to stress. In: Holstege G. (Ed), *Progress in Brain Research*. Elsevier Science Publishers B.V. (Biochemical Division), Amsterdam, vol. 87, 1991, p.181

- ⁽¹⁵⁷⁾ Thibier M, Rolland O (1976) The effect of dexamethasone (DXM) on circulating testosterone (T) and luteinizing hormone (LH) in young postpubertal bulls. *Theriogenology* 5:53-60
- ⁽¹⁵⁸⁾ Tilbrook A, Turner A, Clarke I (2000) Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: the role of glucocorticoids and sex differences. *Rev Reprod* 5:105-13
- ⁽¹⁵⁹⁾ Troxler R, Sprague E, Albanese R, Fuchs R, Thompson A (1997) The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis* 26:151-162
- ⁽¹⁶⁰⁾ Tsigos C, Chrousos G (1994) Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:451-466
- ⁽¹⁶¹⁾ Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, Ishii S, Sharp P (2000) A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochem Biophys Res Commun* 275:661-667
- ⁽¹⁶²⁾ Valli G, Sudha S, Ravishankar B, Govindarajulu P, Srinivasan N (2000) Altered corticosterone status impairs steroidogenesis in the granulosa and thecal cells of Wistar rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 73:153-158
- ⁽¹⁶³⁾ Valverde M, Parker M (2002) Classical and novel steroid actions: a unified but complex view. *Trends Biochem Sci* 27:172-173
- ⁽¹⁶⁴⁾ Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, Perrin M, Lewis K, Sutton S, Chan R, Turnbull A, Lovejoy D, Rivier C, et al. (1995) Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* 6554:233-234
- ⁽¹⁶⁵⁾ Vitzthum V (2001) Why not so great is still good enough. Flexible responsiveness in human reproductive functioning. In: Ellison PT, ed. *Reproductive Ecology and Human*

Evolution (Evolutionary Foundations of Human Behavior). New York: Aldine de Gruyter. p 179-202

⁽¹⁶⁶⁾ Viveiros M, Liptrap R (2000) ACTH treatment disrupts ovarian IGF-I and steroid hormone production. *Endocrinology* 164:255-264

⁽¹⁶⁷⁾ Vreeburg J, de Greef W, Coros M, van Wouw P, Weber R (1984) Effects of adrenocorticotropin and corticosterone on the negative *feedback* action of testosterone in the adult male rat. *Endocrinology* 115:977-983

⁽¹⁶⁸⁾ Vulliemoz N, Xiao E, Xia-Zhang L, Rivier J, Ferin M (2008) Astressin B, a nonselective corticotropin-releasing hormone receptor antagonist, prevents the inhibitory effect of ghrelin on LH pulse frequency in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinology* 149

⁽¹⁶⁹⁾ Walker C, Dallman M, Palmer A, Steele M (1993) Involvement of central corticotropin-releasing factor (CRF) in suckling-induced inhibition of luteinizing hormone secretion in lactating rats. *J Neuroendocrinol* 5:451

⁽¹⁷⁰⁾ Walter F, Chen K, Hubbard J, et al. (1999) Psychological stress in the workplace and menstrual function. *Aro J Epidem* 49:127-134

⁽¹⁷¹⁾ Ward I (1983) Effect of maternal stress on the behavior of the male offspring. *Monogr Neurol Sci* 9:169-175

⁽¹⁷²⁾ Warren M (1996) Clinical Review 77: Evaluation of secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 81:437-442

⁽¹⁷³⁾ Warren, M (2009) Amenorrhea and infertility associated with exercise. In: www.Uptodate.com

⁽¹⁷⁴⁾ Warren M, Fried J (2001) Hypothalamic amenorrhea: The effects of environmental stresses on the reproductive system: A central effect of the central nervous system. *Neuroendocrinology* 30:611-629

- (175) Warren M, Shantha S (2000) The female athlete. Best practise & research. Clin Endocrinol Metab 14:37-53
- (176) Wasser S, Place N (2001) Reproductive filtering and the social environment. In: Elisson PT, ed. Reproductive Ecology and Human Evolution (evolutionary Foundations of Human Behavior). New York: Aldine de Gruyter. p 137-157
- (177) Webster E, Lewis D, Torpy D, et al. (1996) In vivo and in vitro characterization of antalarmin, a nonpeptide corticotrophin-releasing hormone (CRH) receptor antagonist: suppression of pituitary ACTH release and peripheral inflammation. Endocrinology 137:5747-5750
- (178) Whitacre F, Barrera B (1944) War amenorrhea: A clinical and laboratory study. JAMA 24:399-403
- (179) Williams N, Berga S, Cameron J (2007) Synergism between psychosocial and metabolic stressors: impact on reproductive function in cynomolgus monkeys. Am J Physiol Endocrinol Metab 293:E270-E276
- (180) Williams N, Helmreich D, Parfiu D, Caston-Balderrama A, Cameron J (2001) Evidence for a causal role of low energy availability in the induction of Cyclicity in cynomolgus monkeys during strenuous exercise training: abrupt transition to exercise-induced amenorrhea. Endocrinology 142:2381-2389
- (181) Wolfenson D, Thatcher W, Badinga L, Savio J, Meidan R, Lew B, Braw-Tal R, Berman A (1995) Effect of heat stress on follicular development during the estrous cycle in lactating Dairy Cattle. Biol Reprod 52:1106-1115
- (182) Xiao E, Xia-Zhang L, Ferin M (2002) Inadequate luteal function is the initial clinical cyclic defect in a 12-day stress model that includes a psychogenic component in the rhesus monkey. J Clin Endocrinol Metab 87:2232-2237

⁽¹⁸³⁾ Yen S (1991) The human menstrual cycle: Neuroendocrine regulation. In: Yen SSC, Jaffe RB, eds. Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology and Clinical Management. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. p 273-308

⁽¹⁸⁴⁾ Zamorano P, Steinsapir J, Mahesh V (1992) Effects of 5alpha-dihydrotestosterone and dexamethasone on estrogen receptors of the anterior pituitary and uterus. Steroids 57:18-26