

Importância do teste de hormônio estimulante da tireotrofina na identificação de tono dopaminérgico insuficiente em mulheres normoandrogênicas com anovulação crônica

Importance of thyrotropin releasing hormone test to identify the insufficient dopaminergic tonus in normoandrogenic chronic anovulation women

Roberto Adelino de Almeida Prado¹, José Mendes Aldrighi², Carlos Alberto Longui³, Sebastião Piato⁴, Tsutomu Aoki⁵

RESUMO

Objetivos: avaliar a influência do tono dopaminérgico (inibição constante da dopamina sobre os lactotrófos hipofisários) como causa potencial de ciclos anovulatórios. **Métodos:** foram estudadas 34 mulheres anovuladoras crônicas, com idade média de 26,6 anos e índice de massa corporal (IMC) médio de 26,3 kg/m² atendidas no Ambulatório do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. As mesmas foram comparadas com 13 mulheres eumenorréicas, com idade média de 31,1 anos e IMC médio de 23,8 kg/m², que compareceram ao mesmo serviço solicitando reversão de esterilização cirúrgica. Todas as pacientes foram submetidas a testes de estímulo com 200µg de TRH, ad-

ministrados por injeção EV em bolo. Utilizando o percentil 75 do padrão de resposta da prolactina ao teste de estímulo no grupo controle (67,0 ng/mL), dividimos o grupo estudo em dois sub-grupos (A1 e A2). **Resultados:** A média dos picos de respostas no sub-grupo A1 foi de 43,8 ng/mL, enquanto que no sub-grupo A2 foi de 96,7 ng/mL. Houve significância estatística entre os resultados obtidos entre os dois sub-grupos. **Conclusão:** Mulheres anovuladoras crônicas sem sinais clínicos de hiperandrogenismo podem apresentar tono dopaminérgico insuficiente.

Descritores: Anovulação, Dopamina, Hormônio liberador de tirotrópina

ABSTRACT

Aim: to evaluate the influence of dopaminergic tonus (tonic inhibition of dopamine on the pituitary lactotrophs) as a potential cause of anovulatory cycles. **Methods:** 34 women with chronic anovulation were studied, mean age of 26.6 years old and mean body mass index (BMI) of 26.3 kg/m² followed at the Department of Obstetrics and Gynecology - Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. They were compared to 13 women with normal menstrual cycles, mean age of 31.1 years and BMI of 23.8 kg/m² evaluated for reversion of surgical sterilization. All patients were submitted to TRH stimulation test (200µg in bolus IV). The cut-off for normal prolactin values after TRH was defined as the 3rd quartile observed in the control group, corresponding to 67.0 ng/mL. Patients with anovulation were divided in two sub-groups (A1 and A2). **Results:** mean peak response of prolactin was 43.8 ng/mL and 96.7 ng/mL in groups A1 and A2, respectively. There was a significant difference in prolactin peak response between groups. **Conclusions:** part of women with

¹Médico Ginecologista, Doutor em Medicina, Coordenador da Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

²Médico Ginecologista, Livre Docente em Medicina, Chefe da Clínica de Planejamento Familiar, Ginecologia Endócrina e Climatério do Departamento Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

³Professor Adjunto do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

⁴Professor Titular do Departamento Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; e Sócio Honorário da Sociedade Brasileira de Mastologia.

⁵Médico Ginecologista, Doutor em Medicina, Chefe do Departamento Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Trabalho realizado: Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Endereço para correspondência: Roberto Adelino de Almeida Prado. Rua Bauru, 500 – Pacaembu. 01248-000 – São Paulo – São Paulo. Fone: (11) 222 4254 / FAX: (11) 222 4254. E-mail: robertoadelino@uol.com.br

chronic anovulation and absent signs of hyperandrogenism present an abnormal pattern of prolactin secretion, possible related to insufficient dopaminergic tonus.

Key words: Anovulation, Dopamine, Thyrotropin-releasing-hormone

Introdução

A anovulação crônica constitui-se numa das principais causas de infertilidade conjugal e neste contexto, numerosos estudos visam esclarecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos distúrbios da ovulação. Relatos internacionais e nacionais assinalam que a frequência de infertilidade por fator ovariano varia entre 28% e 40%^(1,2,3). Estudos pioneiros tiveram início em 1935, quando Stein, Leventhal, 1935⁽⁴⁾ descreveram a célebre síndrome composta por amenorréia, infertilidade e ovários policísticos. Estes autores sugeriram que o espessamento da túnica albugínea e a formação de múltiplos cistos no córtex ovariano seriam as principais barreiras à ovulação.

Speroff et al em 1999⁽⁵⁾, contudo, admitem que a anovulação crônica seja decorrente de disfunções do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano que precede o desenvolvimento dos ovários policísticos. Estas alterações anatômicas dos ovários seriam, na verdade, mais um sinal do que a causa da síndrome. Baseados nesta hipótese, outros autores investigaram as causas responsáveis pelos distúrbios neuroendócrinos que culminam com a anovulação, dentre as quais, ressaltamos os trabalhos relacionados ao papel da dopamina^(6,7,8,9), com ratas ovariectomizadas em modelo elaborado para suprimir a possível interferência dos hormônios gonadais.

Existe consenso entre os autores de que a dopamina seja um dos neurotransmissores que modula a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)^(10,11,12). Assim, alterações em sua secreção, bem como distúrbios relacionados à sua ligação aos seus receptores, trariam como consequência estados de disfunção da secreção pulsátil do GnRH e, conseqüente, anovulação crônica.

Outro fator reconhecidamente responsável pela anovulação é a secreção excessiva da prolactina (PRL). Também em relação a esta disfunção hipofisária, a dopamina, assim como o hormônio estimulante da tireotrofina (TRH), desempenham papel relevante, uma vez que a primeira exerce atividade inibitória⁽¹³⁾ e o segundo desempenha papel estimulatório sobre a secreção de prolactina.^(14,15)

Dentro deste contexto, este estudo teve por objetivo principal avaliar a influência do tono dopaminérgico (inibição constante da dopamina sobre os

lactotrófos hipofisários) como causa potencial de ciclos anovulatórios. baseados na hipótese de que alterações do padrão inibitório tônico que a da dopamina exerce sobre os lactotrofos hipofisários (tono dopaminérgico), poderiam ser responsáveis por disfunções da secreção pulsátil de hormônios hipotalâmico-hipofisários, resultando em anovulação crônica.

Material e Métodos

Neste estudo prospectivo, foram analisadas 47 mulheres acompanhadas no Ambulatório de Infertilidade Conjugal da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Antes do início do estudo todas as pacientes assinaram termo de consentimento pós-esclarecido.

As pacientes foram divididas em dois grupos: o primeiro, denominado controle, incluiu 13 mulheres previamente esterilizadas cirurgicamente, com idade média de $31,1 \pm 5,2$ anos, índice de massa corporal médio de $23,8 \pm 4,8$ kg/m², ciclos menstruais com intervalos entre 28 e 30 dias e paridade média de 2,3 filhos. A presença de ovulação nas mesmas foi documentada pelo achado de concentração sérica de progesterona acima de 6,5 ng/mL no 21º dia do ciclo menstrual.

O grupo estudo foi composto por 34 mulheres com anovulação crônica, idade média de $26,5 \pm 4,8$ anos e índice de massa corporal de $26,3 \pm 4,8$ kg/m²; sendo o diagnóstico da anovulação suspeitado pela queixa de irregularidade menstrual (menos de oito menstruações no último ano ou ausência de menstruação nos últimos três meses)⁽¹⁶⁾.

Em ambos os grupos foram excluídas as mulheres com galactorréia, hirsutismo, prolactina (PRL) basal superior a 25 ng/mL e FSH superior a 20nUI/mL e hirsutismo clínico (índice de Ferriman & Gallwey superior a 12). As pacientes do controle que apresentaram concentração plasmática de progesterona no 21º dia do ciclo inferior a 6,5 ng/mL foram também excluídas.

As mulheres incluídas na pesquisa foram submetidas a testes de estímulo, com injeções endovenosas de 200µg de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) administradas conjuntamente. Os testes foram realizados na fase folicular média do ciclo (5º e 8º dia) nas mulheres do grupo controle e em qualquer dia do período de amenorréia nas pacientes do grupo de estudo.

Foi colhida amostra de sangue no tempo 0 (basal) e em 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após o estímulo, para determinação da concentração plasmática da PRL.

Os resultados obtidos nas pacientes do grupo

controle serviram de parâmetro de normalidade para a resposta ao estímulo; definindo-se o percentil 75 (67,0 ng/mL) como limite máximo da normalidade da concentração plasmática da prolactina. As pacientes do grupo estudo, após estímulo com TRH, dependendo do pico de resposta da PRL, foram subdivididas em dois grupos A1 (pacientes cujo pico de resposta da PRL estava abaixo de 67ng/mL) e A2 (pico de resposta da PRL superior a 67 ng/mL).

Para análise estatística empregou-se o programa "SigmaStat for Windows" versão 2.03, SSPS Inc. Foi empregado o teste não paramétrico ANOVA *Friedman repeated measures analysis of variance on ranks*, pois a amostra não apresentou distribuição normal dos resultados. Quando a análise de variância detectou diferenças significantes, empregou-se o teste de Turkey para identificar a fonte da diferença. O intervalo de confiança para aceitação da hipótese de nulidade foi estabelecido em 95% ($p < 0,05$).

Resultados

As concentrações séricas de prolactina basal e em resposta ao estímulo com 200µg EV de TRH em bolo nos grupos controle e subgrupos foram obtidas. Houve diferença entre os valores da prolactina basal dos grupos controle ($10,9 \pm 7,5$); A1 ($9,8 \pm 4,2$) e A2 ($16,2 \pm 4,5$) quando os grupos foram comparados ($p=0,003$). A média (\pm desvio padrão) dos picos de PRL dos grupos controle ($60,6 \pm 16,9$) e subgrupos A1 ($43,8 \pm 14,3$) e A2 ($96,8 \pm 26,9$) também foi comparada e diferença significativa foi notada ($p=0,0001$).

A amplitude e o momento da resposta secretora de PRL foram dados analisados e estão mostrados no gráfico 1. Em pacientes do controle foram encontrados valores basais, 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após a administração do TRH em ng/mL, respectivamente de 10,9; 60,6; 57,5; 42,6; 28,4 e 23,5. Para o grupo

controle o pico ocorreu 15 minutos após a administração do TRH.

Pacientes do grupo A1 apresentaram valores de 9,8; 42,5; 37,8; 30,0; 21,8 e 15,1; respectivamente para os valores basais, 15, 30, 45, 60 e 90 minutos depois do TRH em ng/mL e o pico foi registrado em 30 minutos. Para os pacientes do grupo A2, foram observados valores basais e 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após a administração do TRH em ng/mL de 16,2; 96,1; 88,0; 63,5; 47,5 e 30,1 respectivamente e o pico detectado 15 minutos depois do TRH.

Discussão

Nossa observação na prática diária em ambulatórios de infertilidade conjugal é de que a maioria das mulheres anovuladoras crônica não se enquadra na definição clássica da síndrome dos ovários policísticos. Por tal motivo e por estarmos baseados na opinião de Speroff et al, 1999⁽⁵⁾, optamos por classificar as pacientes estudadas no tipo II da classificação da Organização Mundial da Saúde. Também foi esta a razão pela qual não levamos em consideração a avaliação ultra-sonográfica dos ovários, embora a mesma faça parte da nossa rotina propedêutica.

É conhecida a participação da dopamina na fisiologia neuroendócrina do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, especialmente no controle da secreção pulsátil do GnRH^(6,7,8). Conforme assinalado, este controle se faz predominantemente por mecanismo de inibição^(16,18).

Estudos prévios sobre a participação da dopamina na anovulação crônica, sugerem que este neurotransmissor seja um dos múltiplos fatores na gênese da anovulação, cursando com deficiência de ação dopaminérgica central. Dentre eles destacamos os estudos de Ferrari et al⁽¹⁹⁾ e Quigley et al⁽²⁰⁾, ambos de

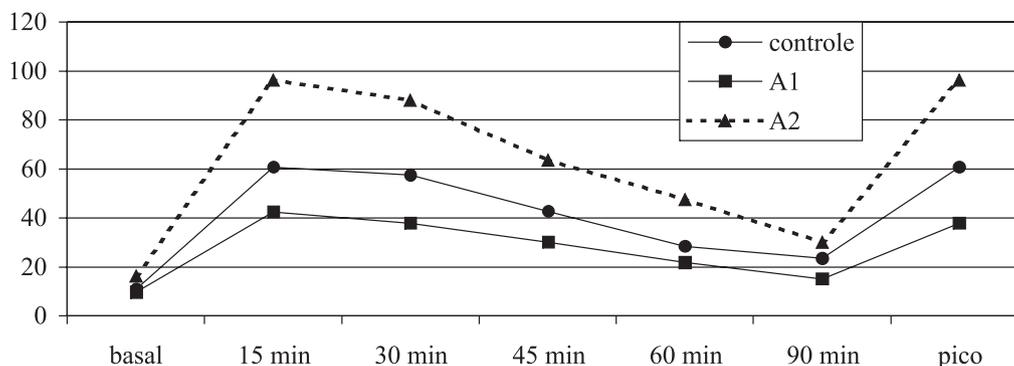


Gráfico 1 - Amplitude e o momento da resposta secretora de PRL em pacientes alocados no grupo controle (concentração sérica de progesterona acima de 6,5 ng/mL no 21º dia do ciclo menstrual); em pacientes alocados no grupo A1 (PRL < 75%) e em pacientes alocados no grupo A2 (PRL > 75%).

1981, que, estudando a secreção do FSH e do LH em mulheres portadoras de ovários policísticos submetidas à infusão com dopamina, observaram maior número de pulsos do LH e aumento da sua secreção. Achados controversos foram relatados por Barnes et al, 1986⁽²¹⁾ empregando o mesmo método de inibição com dopamina, e por Rosen, Lobo, 1987⁽²²⁾, estudando a inibição do metabolismo da dopamina com o dissulfiram.

A diferença do nosso estudo em relação aos previamente citados, relaciona-se ao fato de termos investigado a perda da ação dopaminérgica através de teste de estímulo em mulheres com anovulação crônica que não apresentavam sinais clínicos de hiperandrogenismo. Ao pesquisar a literatura pertinente a esta temática não constatamos qualquer estudo similar.

Nossa hipótese de trabalho foi considerar que parte das mulheres anovuladoras apresenta deficiência do tono dopaminérgico e, por tal motivo, responderiam de maneira exacerbada ao teste de estímulo com hormônio liberador da tireotrofina (TRH), quando comparadas a resposta observada em mulheres normais. Não existe descrição do valor máximo da resposta da PRL ao estímulo pelo TRH em mulheres normais, portanto a resposta das pacientes do grupo controle, para estabelecer um critério de normalidade. A resposta obtida nos permitiu dividir o grupo estudado em dois sub-grupos. As dezesseis pacientes anovuladoras que classificamos como sub-grupo A2, mostraram-se hiper-responsivas quando comparadas às pertencentes ao sub-grupo A1 e com as do grupo controle. Tal hiperresposta da prolactina foi comparável àquela observada por Andersen, Tabor, 1982⁽²³⁾; em mulheres hiperprolactinêmicas que receberam o antagonista dopaminérgico metoclopramida.

Desta forma, podemos concluir que, mesmo em pacientes com valores basais normais de PRL, o reconhecimento do tono dopaminérgico insuficiente, exige a realização do teste de estímulo com TRH.

Nossos achados podem ser úteis para individualizar o tratamento de mulheres inférteis, com anovulação crônica por identificar pacientes anovuladoras que mesmo com concentrações basais de PRL normais, apresentam hiperresposta ao teste de estímulo com TRH. Tais pacientes podem se beneficiar do tratamento com agonistas da dopamina.

Referências bibliográficas

1. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:501-13.
2. Ramirez Melgar E, Villalobos Roman M, Rodriguez de Santiago JD, Martinez M, Lichtenberg R. Estudio epidemiológico en mil parejas estériles. *Ginecol Obstet Mex* 1989; 57:67-72.
3. Poppe K, Velkeniers B. Female Infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:153-65.
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
5. Speroff, L Glass, RH, Kase NG. Anovulation and polycystic ovary In: Speroff, L Glass, RH, Kase NG. *Clinical gynecology and infertility*. 6th ed. New York: Williams & Wilkins; 1999. p. 487-521.
6. Drouva SV, Gallo RV. Catecholamine involvement in episodic luteinizing hormone release in adult ovariectomized rats. *Endocrinology* 1976; 99: 651-8.
7. Drouva S, Gallo RV. Further evidence for inhibition of episodic luteinizing hormone release in ovariectomized rats by stimulation of dopamine receptors. *Endocrinology* 1977; 100:792-8.
8. Gallo RV, Drouva SV. Effect of intraventricular infusion of catecholamines on luteinizing hormone release in ovariectomized, steroid primed rats. *Neuroendocrinology* 1979; 29:149-62.
9. Ortega-González C, Cardoza L, Coutiño B, Hidalgo R, Arteaga-Troncoso G, Parra A. Insulin sensitizing drugs increase the endogenous dopaminergic tone in obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol* 2005; 184: 233-9.
10. Kaufman JM, Kesner JS, Wilson RC, Knobil E. Electrophysiological manifestations of luteinizing hormone-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey: Influence of alfa-adrenergic and dopaminergic blocking agents. *Endocrinology* 1985; 116: 1327-33.
11. Rasmussen DD, Liu JH, Wolf PL, Yen SS. Gonadotropin-releasing hormone neurosecretion in human hypothalamus: in vitro regulation by dopamine. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:479-83.
12. Sarkar DK, Fink G. Gonadotropin-releasing hormone surge: possible modulation through postsynaptic and alpha-adrenoreceptors and two pharmacologically distinct dopamine receptors. *Endocrinology* 1981; 108: 862-7.
13. Schettini G, Cronim MJ, Macleod RM. Adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) and calcium-calmodulin interrelation in the control of prolactin secretion: evidence for dopamine inhibition of cAMP accumulation and prolactin release after calcium mobilization. *Endocrinology* 1983; 112:1801-7.
14. Jacobs LS, Snyder PJ, Wilber JF, Utiger RG, Daughaday WH. Increased serum prolactin after administration of synthetic throtropin releasing hormone (TRH) in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 996-8.
15. Perrone MH, Hinkle PM. Regulation of pituitary receptors for thyrotropin-releasing hormone by thyroid hormones. *J Biol Chem* 1978; 253:168-73.
16. Yen SSC. Studies of the role of dopamine in the control of prolactin and gonadotropin secretion in humans. In: Fluxe K, Hokfelt T, Lufts R, editors. *Central regulations of the endocrine system*. New York: Plenum Press; 1979. p 387-41.
17. Malcolm CE, Cumming DC. Does anovulation exist in eumenorrheic women? *Obstet Gynecol* 2003; 102:317-8.
18. Andersen AN, Hagen C, Lange P, Bosesgaard S, Djursing H, Eldrup E, et al. Dopaminergic regulation of gonadotropin levels and pulsatility in normal women. *Fertil Steril* 1987; 47:391-7.
19. Ferrari C, Rampini P, Malinverni A, Carduelli C, Benco R, Caldara R, et al. Inhibition of luteinizing hormone release by dopamine infusion in healthy women and various pathophysiological conditions. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 97:436-40.
20. Quigley ME, Rakof JS, Yen SS. Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:231-4.

21. Barnes RB, Mileikowsky GN, Cha KY, Spencer CA, Lobo RA. Effects of dopamine and metoclopramide in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 506-9.
22. Rosen GF, Lobo RA. Further evidence against inappropriate gonadotropin secretion in patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65:891-5.
23. Andersen AN, Tabor A. Prl, TSH, GH and LH responses to

metoclopramide and breast-feeding in normal and hyperprolactinaemic women. Acta Endocrinol (Copenh) 1982; 100: 177-83.

Data de recebimento: 20/03/2006

Data de Aprovação: 10/10/2006