

**DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO
HUMANA**

ENDOCRINOLOGIA DA REPRODUÇÃO

Membros da comissão:

Sebastião Freitas de Medeiros, relator

Mauri José Piazza,

Ricardo Melo Marinho,

Alessandro Gomes Schuffener

Editores:

Conteúdo Programático

- Insuficiência lútea
Alessandro Gomes Schuffener, Sebastião Freitas de Medeiros
- Amenorréias
Mauri José Piazza
- Síndrome dos ovários policísticos
Sebastião Freitas de Medeiros
- Hirsutismo e hiperandrogenismo
Sebastião Freitas de Medeiros
- Hiperprolactinemia
Ricardo Melo Marinho, João Pedro Caetano
- Sangramento uterino disfuncional
Sebastião Freitas de Medeiros, Márcia Yamamoto de Medeiros

INTRODUÇÃO

Estas diretrizes têm como objetivo auxiliar o ginecologista a prover aconselhamento prático e compreensivo à mulher com alterações endócrino – reprodutivas, afetando tanto a qualidade de vida como a capacidade reprodutora. Inclui-se nestas diretrizes os temas mais prevalentes ou complexos. Para facilitar a leitura, cada tópico é apresentado de modo compreensível e prático, otimizando o atendimento à paciente. Dá-se destaque aos instrumentos diagnósticos e propostas para tratamento e / ou seguimento. Informações teóricas mais complexas acerca da etiologia e fisiopatologia dos assuntos abordados não são detalhados, limitando-as ao necessário para compreensão do texto. Estas diretrizes estão baseadas nas evidências atualmente existentes, mas recomenda-se atualização contínua devido à dinâmica dos avanços nessa área.

Mantendo o interesse nas alterações dos eixos hipotálamo–hipófise–ovariano e hipotálamo– hipófise–adrenal com repercussões diretas na capacidade reprodutora, propõe-se diretrizes para mulheres com hiperprolactinemia, insuficiências folicular e lútea ou ciclos anovulatórios, resultando em menstruações irregulares, amenorréia, hirsutismo e esterilidade.

SÍNDROME DOS ÓVÁRIOS POLICÍSTICOS

Introdução

A síndrome dos ovário policísticos ocorre entre 5% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, em 10% das adolescentes e entre 1% – 7,5 % da população geral. Ainda que seja uma disfunção de início antenatal, o quadro de ovários policísticos com anovulação crônica e hiperandrogenismo manifesta-se no período peripuberal. Clinicamente, pode manifestar-se com amadurecimento sexual mais precoce (57%), obesidade (28 – 41%), acne (55%), hirsutismo (51–68% nas caucasianas e 10 – 20% nas orientais), acanthosis nigricans (5% – 50%), amenorréia primária associada à obesidade (14%), irregularidade menstrual que tende à normalização com o avançar da idade, consumo folicular e diminuição da reserva ovariana (80% – 95%) e esterilidade (26%–46%).

Causas

A causa da síndrome dos ovários policísticos (SOP) ainda não é conhecida, mas admite-se que tenha gênese multifatorial, podendo assim ser consequência de:

- Hiperativação do sistema relacionado ao estresse e à maior liberação hipotalâmica do hormônio liberador de corticotrofina (CRH);
- Diminuição do tono dopaminérgico hipotalâmico;
- Maior frequência dos pulsos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH);
- Resistência à insulina, com hiperinsulinismo;
- Hipersensibilidade das células ovarianas às gonadotrofinas;
- Ação local ovariana anormal dos moduladores (amplificadores e atenuadores) das gonadotrofinas nas células teca e granulosa;
- Moléculas anormais do hormônio luteinizante (LH), com maior atividade biológica;
- Presença de receptor anormalmente sensível ao LH;
- Transmissão genética, poligênica.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Aspectos Clínicos Marcantes

- irregularidade menstrual, principalmente desde a puberdade;
- amenorréia;
- acne, hirsutismo ou sinais de virilização;
- obesidade andróide;
- acanthosis nigricans, acrocórdones;
- esterilidade conjugal;
- abortamento habitual ou recorrente.

Aspectos Laboratoriais Comuns

- Androgênios normais ou elevados;
- Hiperinsulinismo basal;
- Curva insulínica anormal ao teste de sobrecarga com glicose (dextrosol, 75g);
- Elevação basal do LH;
- Diminuição da secreção do FSH;
- Dislipidemia

Ultra – sonografia

Presença de pelo menos 10 folículos entre 8 – 10mm na córtex e aumento na ecogenicidade do estroma. Lembrar que os ovários têm esta característica em 42% – 80% das pacientes e podem ser normais em 28%. Na população geral normal, a ultrasonografia mostra sinais característicos de ovários policísticos entre 16% e 23% dos indivíduos.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS REVISTOS EM ROTTERDAM – 2004

Utilizar dois os três dos seguintes marcadores:

- distúrbio menstrual/anovulação;
- sinais clínicos/bioquímicos de hiperandrogenismo;
- ovários policísticos ao ultra-som

Excluir hiperandrogenismo adrenal, disfunções da tireóide, hiperprolactinemia, Cushing e tumores da adrenal ou ovário.

Proposta racional e sistematizada para otimizar a investigação é mostrada no Quadro 1.

TRATAMENTO

A. Diretrizes

As diretrizes para o tratamento da SOP devem obedecer aos princípios gerais de:

- ter como alvo a etiologia;
- considerar o desejo de gravidez;
- assegurar suplementação / produção de progesterona.
- proteger contra os fatores de risco para câncer endometrial, diabete mellitus, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares;

B. Medidas Gerais

- Recomendar mudança de hábitos, estilo de vida
- Estimular a perda de peso ($\geq 7\%$)
- Indicar técnicas de relaxamento, domínio do estresse
- Recomendar antidepressivos, ansiolíticos
- Aconselhar o uso de medidas cosméticas

C. Tratamento Clínico

O tratamento clínico deve ser específico, segundo a existência de hiperlipidemia, hiperinsulinismo, obesidade andróide, síndrome metabólica, elevação de androgênios e desejo de gravidez.

C₁. Sistematização do tratamento clínico da SOP por categoria de pacientes

Hirsutismo isolado

Em pacientes com sinais clínicos de hiperandrogenismo mas androgênios normais, a conduta pode variar entre nenhum tratamento e acompanhamento, medidas cosméticas e uso de antiandrogênios puros com ação apenas na unidade pilosebácea.

Hiperandrogenismo

Havendo hiperandrogenismo bioquímico a conduta inclui medidas cosméticas, uso de anticoncepcional hormonal oral contendo progestogênios destituídos de ação

androgênica ou antiandrogênios. Prevalecendo androgênios de fonte adrenal, associa-se dexametasona à combinação estrogênio-progestogênio ou estrogênio-antiandrogênio.

Esterilidade conjugal

As pacientes que desejam engravidar podem ser tratadas com o citrato de clomifeno. Na falha desse, associa-se gonadotrofinas, em dias alternados, nos dez dias iniciais do ciclo estimulado, com início entre o 3º e 4º dia do ciclo. Os inibidores da aromatase podem ser testados nos casos resistentes ao clomifeno ou como adjuvantes das gonadotrofinas nas mal – respondedoras.

Obesidade

Nas pacientes obesas, a diminuição do tecido adiposo é a principal meta. Recomendando-se dieta hipocalórica e atividade física de modo regular. Havendo hiperandrogenismo associado, deve-se dar preferência à espironolactona, particularmente se houver elevação das níveis pressóricos. Nas normotensas, prescrever anticoncepcional não androgênico, preferindo-se a associação do estrogênio com a drospirenona.

Hiperinsulinemia

Pacientes com hiperinsulinismo laboratorial e / ou clínico (acanthosis) devem ser tratadas com protocolos que incluam dieta hipocalórica e sensibilizadores da ação da insulina; entre estes a metformin tem sido a mais utilizada.

D. Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico envolve técnicas múltiplas e deve ser de exceção. Todavia, é aceitável nos casos de falha das medidas clínicas. Optando-se pela cirurgia, é importante considerar o possível prejuízo sobre a reserva ovariana futura. Na obesidade mórbida refratária às medidas clínicas e dietéticas, deve ser considerada a possibilidade de cirurgia bariátrica (gastroplastia).

E. Recomendações Gerais

- Lembrar que a demonstração de ovários policísticos pelo ultra-som não é relevante para o diagnóstico.
- Estimular a paciente a perder peso, cumprir dieta e praticar exercícios físicos com

regularidade.

- Identificar pacientes com dislipidemia e síndrome metabólica.
- Rastrear a resistência à insulina com teste de tolerância à glicose (75g de dextrosol) tanto em obesas como não-obesas.
- Adequar o tratamento às necessidades clínico-endócrino-metabólicas de cada paciente.
- Considerar o maior risco de abortamento, diabete gestacional e DHEG nas pacientes com desejo de gravidez.
- Considerar o risco de hiperplasia ou câncer de endométrio.

Quadro 1 – Proposta racional e sistemática para investigação da SOP

História e exame físico

1. Verificar início peripuberal da disfunção menstrual, hirsutismo, acne e acanthosis nigricans.
2. Excluir outras causas de sangramento anormal
3. Excluir gravidez
4. Verificar sinais clínicos de hiperandrogenismo
5. Determinar índice de massa corporal e razão cintura / quadril

Avaliação endócrina

1. Avaliar funções de adrenal e tireóide
2. Verificar existência de hiperprolactinemia
3. Quantificar androgênios e SHBG

Verificação da resistência à insulina

1. Estimar razão glicose / insulina jejum
2. Calcular HOMA = $\frac{Go \cdot Io}{K}$ (K= 22,5/L e μ U/mL), Normal <2,77
3. Calcular QUICK = $\frac{1}{\log Go + \log Io}$, Normal > 0,357

Pesquisa da síndrome metabólica

1. Circunferência abdominal > 88cm
2. Triglicerídeos \geq 150mg/dL
3. HDL < 50mg/dL
4. Glicemia jejum 100 – 126mg/dL
5. Glicemia 2h TTOG 140 – 149mg/DI
6. Pressão arterial \geq 130 / \geq 85mmHg

Realização de ultra – sonografia transvaginal

1. Avaliar aspecto e espessura endometrial
 2. Examinar aspecto ovariano
-

SHBG – Globulina ligadora dos hormônios sexuais; **HOMA** – Homeostasis Model Assessment; **QUICK** – Quantitative Insulin Sensivity Check Index; **TTOG** – Teste de tolerância oral à glicose.

HIRSUTISMO E HIPERANDROGENISMO

Introdução

Hirsutismo significa excessivo crescimento de pêlos em áreas dependentes de androgênios na mulher onde normalmente este crescimento é pequeno. Hiperandrogenismo indica aumento da produção ovariana ou adrenal dos androgênios com elevação de seus níveis circulantes. A intensidade do hirsutismo correlaciona muito pouco com a magnitude do hiperandrogenismo.

Causas

- Medicamentos: danazol, metildopa, metoclopramida, fenotiazinas, reserpina
- Adrenais: hiperfunção, hiperplasia, tumor
- Ovarianas: tumores
- Síndrome dos ovários policísticos
- Idiopática

Investigação do hirsutismo / hiperandrogenismo

Centrar a investigação em:

- Uso recente ou atual de medicamentos capazes de estimular o crescimento do pêlo
- Momento do aparecimento e velocidade de crescimento do pêlo severidade do hirsutismo
- Modificações no ciclo menstrual
- Eventual presença de virilização
- Determinação da fonte de androgênios, quando elevados

Na seqüência, um fluxograma para a investigação é proposto (Quadro 1)

Tratamento

O tratamento deve ter como propostas: (1) diminuir a produção de androgênios, (2) bloquear o efeito do androgênio no efector periférico, (3) eliminar condições clínicas eventualmente associadas, (4) disfarçar a existência do pêlo pigmentado, (5) remover mecanicamente o pêlo, temporária ou permanentemente (eletrólise, laser).

Tendo-se em conta as propostas que norteiam o tratamento e os parâmetros clínico – bioquímicos, o tratamento deve ser individualizado, como segue:

Hirsutismo com androgênios normais

A conduta pode acomodar nenhum tratamento – acompanhamento, medidas cosméticas – acompanhamento ou uso de antiandrogênios. Pacientes com taxa de produção androgênica normal e metabolismo periférico dos androgênios anormal por elevação na conversão de T em DHT devem ser tratadas com antiandrogênio puro, medidas cosméticas, associações estroprogestínicas ou associações estrogênios – antiandrogênios.

Hirsutismo com excesso de androgênios adrenais

O tratamento do hiperandrogenismo adrenal é bem sucedido com a introdução regular do corticosteróide. Pela alta competência em suprimir o ACTH dá-se preferência à administração noturna de dexametasona, na dose diária de 0,25mg a 0,5mg. A monitoração do defeito da 21 – hidroxilase é mais precisa com dosagens da testosterona e androstenediona do que da 17-hidroxiprogesterona. Lembrar que os androgênios C – 19 são mais sensíveis à supressão do que os C – 21.

Hirsutismo com excesso de androgênios ovarianos

Ciclos substitutivos com combinados estroprogestínicos, excluindo-se os casos onde a gravidez é desejada, atendem à maioria dos pacientes. Na eventualidade de tumor ovariano produtor de androgênio sua extirpação resgata a normalidade funcional do eixo hipotalâmico e da unidade pilossebácea.

Hirsutismo com irregularidade menstrual

Independente da constatação bioquímica do hiperandrogenismo pelas dosagens hormonais usuais ou de precisa identificação da fonte androgênica, a irregularidade menstrual é resultante de foliculogênese anormal, insuficiência lútea ou, mesmo, anovulação. Na associação hirsutismo – ciclo menstrual anormal, dar preferência à associação estroprogestínica ou associação estrogênio – antiandrogênio. Nestes casos os efeitos benéficos do estrogênio ou antiandrogênio sobre o hirsutismo são somados à correção da irregularidade menstrual. Hiperandrogenismo adrenal, embora menos freqüentemente associado com alteração menstrual, deve ser descartado.

Hirsutismo com esterilidade

O efeito dos androgênios sobre tubas, endométrio, cervix, qualidade do ovócito e eficiência do corpo lúteo deve ser considerado. A esterilidade pode ser consequência de foliculogênese anormal, insuficiência lútea, oócito de pobre qualidade, anovulação, folículo não roto luteinizado, anormalidade da motilidade tubária na apreensão do óvulo e transporte do ovo, alteração da atividade miometrial, leito de implantação inadequado ou mesmo alterações da função cervical, impedindo a ascensão do espermatozóide. Para resgatar e assegurar a fertilidade pode-se utilizar a dexametasona isolada ou associada aos indutores de ovulação quando o hiperandrogenismo for de fonte adrenal ou misto. O citrato de clomifeno, inibidores da aromatase e gonadotrofinas estão indicados na disfunção ovulatória do hiperandrogenismo ovariano.

Hirsutismo com obesidade

Neste grupo de pacientes a diminuição do tecido adiposo é a principal meta. Recomenda-se dietoterapia hipocalórica e atividade física regular. A redução do peso diminui também os níveis de androstenediona e testosterona, a conversão de androstenediona a estrona e normaliza o sistema de retroalimentação hipotálamo-hipofisário. No tratamento, dar preferência à espironolactona, particularmente se o hirsutismo for acompanhado por elevação dos níveis pressóricos. A corticoterapia em pequenas doses, estará indicada na necessidade de bloqueio da suprarenal.

Hirsutismo com hipotireodismo

No hipotireodismo há diminuição da SHBG, elevação da testosterona livre, aumento da 16-hidroxilação do estradiol em estriol. Estas modificações resultam em retroalimentação anormal do sistema GnRH, elevação do LH e aumento da prolactina por depleção dopaminérgica hipotalâmica. Deve-se introduzir a reposição dos hormônios tireoidianos como medida essencial e medidas cosméticas e antiandrogênios como ações complementares.

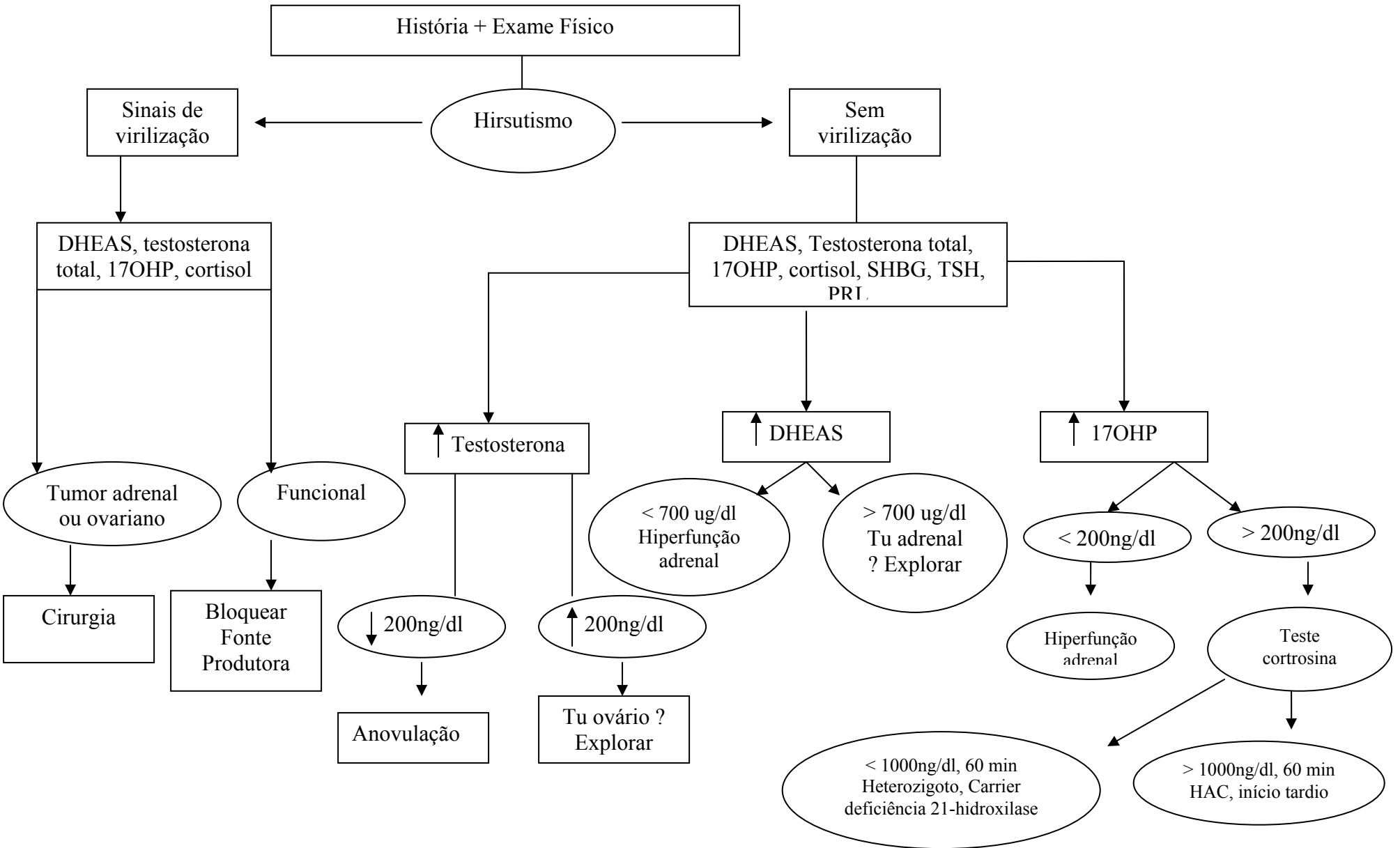
Hirsutismo com hiperprolactinemia

A associação hirsutismo e hiperprolactinemia pode existir. O aumento da prolactina resulta na diminuição de SHBG e elevação de T livre e DHEAS. Além das medidas cosméticas, as duas condições são revertidas com os agonistas da dopamina.

Hirsutismo com hiperinsulinismo

Clínica e laboratorialmente estes pacientes podem ser identificados pela presença de acanthosis nígricans, relação LH: FSH menor que 3, baixos níveis de DHA e DHAS, níveis normais de androstenediona, níveis elevados de testosterona e diminuição da SHBG. A redução do peso corporal por dieta hipocalórica é a principal estratégia para melhorar a resistência à insulina. Sensibilizadores da ação da insulina, como metformin, devem ser utilizados. A associação acetato de ciproterona e estrogênio, nas doses habitualmente empregadas, não influencia a tolerância à glicose e pode ser utilizada no tratamento.

Quadro 1. Fluxograma proposto para Investigação do Hirsutismo



AMENORRÉIA

CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO

Amenorréia significa ausência da menstruação. Pode ser primária ou secundária.

A. Amenorréia Primária

Conceitua-se com amenorréia primária a paciente que nunca menstruou espontaneamente. As pacientes com amenorréia primária, em função dos achados na anamnese e avaliação das condições dos caracteres sexuais secundários, deverão ser classificadas em três grupos:

1A. Com caracteres sexuais secundários femininos:

Sem pêlos

- Testículo feminizante (insensibilidade androgênica);

Com pêlos

- Agenesia uterovaginal;
- Outras causas, como ovários policísticos e tuberculose genital.

1B. Sem caracteres sexuais secundários femininos:

Hipogonadismo hipergonadotrófico

- Disgenesia gonadal;
- Ovários resistentes.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

- Síndrome de Kallman;
- Tumores;
- Traumatismos;
- Doenças granulomatosas;
- Hipotireoidismo com hiperprolactinemia.

1C. Com caracteres sexuais secundários ambíguos

- Hermafroditismo masculino;

- Hermafroditismo feminino;
- Hermafroditismo verdadeiro;
- Tumores produtores de androgênios.

Conduta na amenorréia primária

- Quando a paciente apresentar pêlos e caracteres sexuais secundários femininos, com normalidade do canal genital, a investigação da causa pode ser protelada para além dos 16 anos. Basta avaliação clínica e orientação da paciente e de seus familiares. No caso de não aparecimento de caracteres sexuais secundários até a idade dos 14 anos, a avaliação deve ser iniciada a partir dessa época.
- Em pacientes com agenesia útero-vaginal deve ser solicitada ecografia e/ou urografia excretora para investigação de malformação do aparelho urinário, que comumente ocorre.
- Em pacientes com insensibilidade androgênica os testículos podem ser encontrados no canal inguinal ou na região crural ou, raramente, retroperitoneal. A vagina é normal e o útero ausente. Cromatina sexual e cariótipo são suficientes para completar a investigação. As gônadas devem ser retiradas após a puberdade.
- A disgenesia gônado-somática difere da disgenesia gonadal pura por apresentar baixa estatura, estigmas somáticos e alteração de número ou forma de cromossomos. A disgenesia gonadal pura apresenta cariótipo normal (46,XX ou 46,XY).
- Quando houver suspeita de hipogonadismo hipogonadotrófico é fundamental dosar FSH, LH e prolactina. Em alguns casos é necessária avaliação neurológica completa.

Os casos de intersexo que determinam amenorréia primária são mais raros e serão vistos no capítulo correspondente e o tratamento hormonal das causas de amenorréia primária será visto no capítulo de hormonioterapia.

B. Amenorréia secundária

Considerar como amenorréia secundária a não ocorrência de menstruação por um período correspondente a três ciclos.

Considerando a etiologia, as causas mais comuns são:

1B. Hipotalâmica

- Lesão tumoral ou infiltrativa;
- Anorexia nervosa;
- Pseudociese;
- Pós-pílula;
- Hiperprolactinemia funcional;
- Após exercício físico intenso por longos períodos
- Após acentuada perda de peso.

2B. Hipofisária

- Prolactinoma;
- Necrose (Síndrome de Sheehan).

3B. Ovariana

- Ovários policísticos;
- Falência ovariana precoce.

4B. Uterina

- Síndrome de Ashermann;
- Endometrite tuberculosa.

5B. Outras causas endócrinas

- Hipo e hipertireoidismo;
- Hiperplasia adrenal congênita de aparecimento tardio.

6B. Causas gerais

- Hepatopatias;
- Cardiopatias;
- Desnutrição.

Conduta na amenorréia secundária

- Gravidez deve ser sempre excluída.

- Havendo pela história e/ou pelo exame físico suspeita de uma das causas relacionadas acima, a investigação deve ser dirigida para essa respectiva patologia. A maior parte dos casos pode ser esclarecido dessa forma.
- Naqueles casos em que não há suspeita etiológica, deve ser solicitado dosagem de FSH, LH e prolactina, ecografia. Prolactina aumentada pode ter origem funcional ou tumoral (prolactinoma).
- Em casos com prolactina normal deve-se realizar o teste com progesterona - 10 mg de acetato de medroxiprogesterona (Provera ou Farlutal), por cinco dias. Não havendo menstruação, fazer teste com estrogênio associado a um progestogênio (Cicloprimogyna, Postoval ou Climene).

Forma de análise do teste:

1. Casos que respondem ao teste com progesterona são considerados **normogonadais** e têm origem em distúrbios da ovulação (como em casos de ovário policístico que podem apresentar relação de LH/FSH de 3:1 e ecografia mostrando microcistos na córtex ovariana e hipercogenicidade do estroma).
2. Casos que não respondem ao teste com progesterona são **hipogonadais** e podem ter dupla natureza:

Hipergonadotrófico: FSH elevado e ecografia com ovários pequenos

- Falência ovariana precoce

Hipogonadotrófico: FSH e LH baixos com ecografia normal

- Disfunção hipotalâmica: pós-pílula, hiperprolactinemia
- Hipofisárias: síndrome de Sheehan

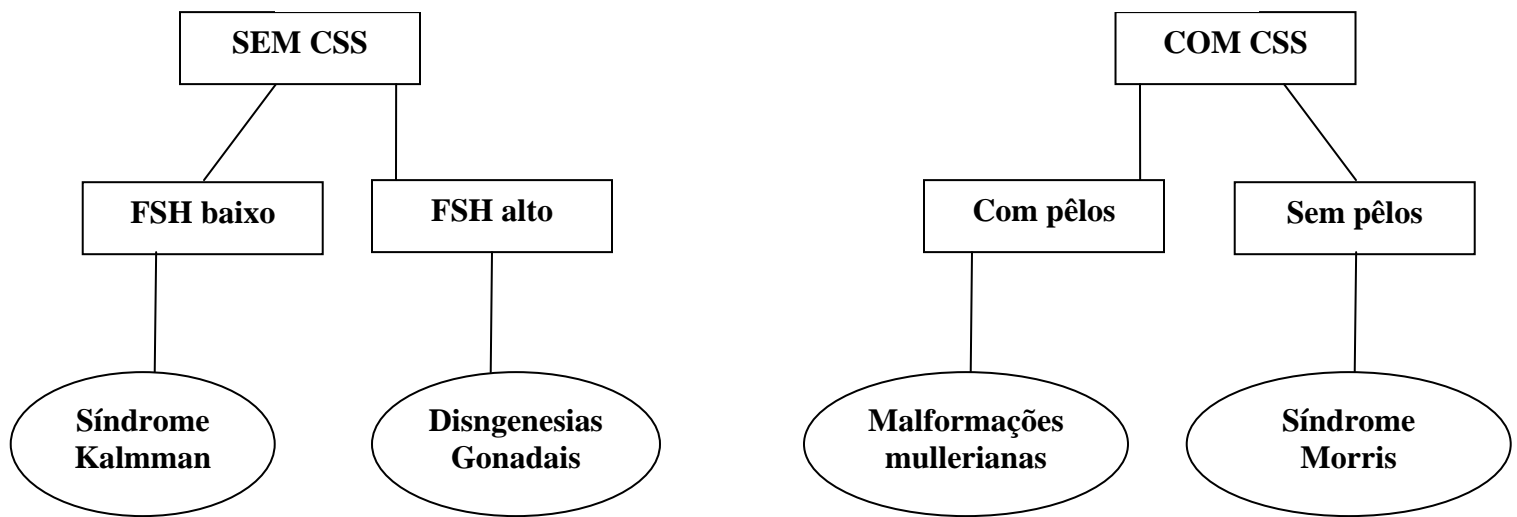
3. Casos que não respondem nem ao teste com estrogênio ou estrogênio e progestogênio devem ser considerados de causa uterina.

CONDUTA NAS AMENORRÉIAS DO PONTO DE VISTA REPRODUTIVO

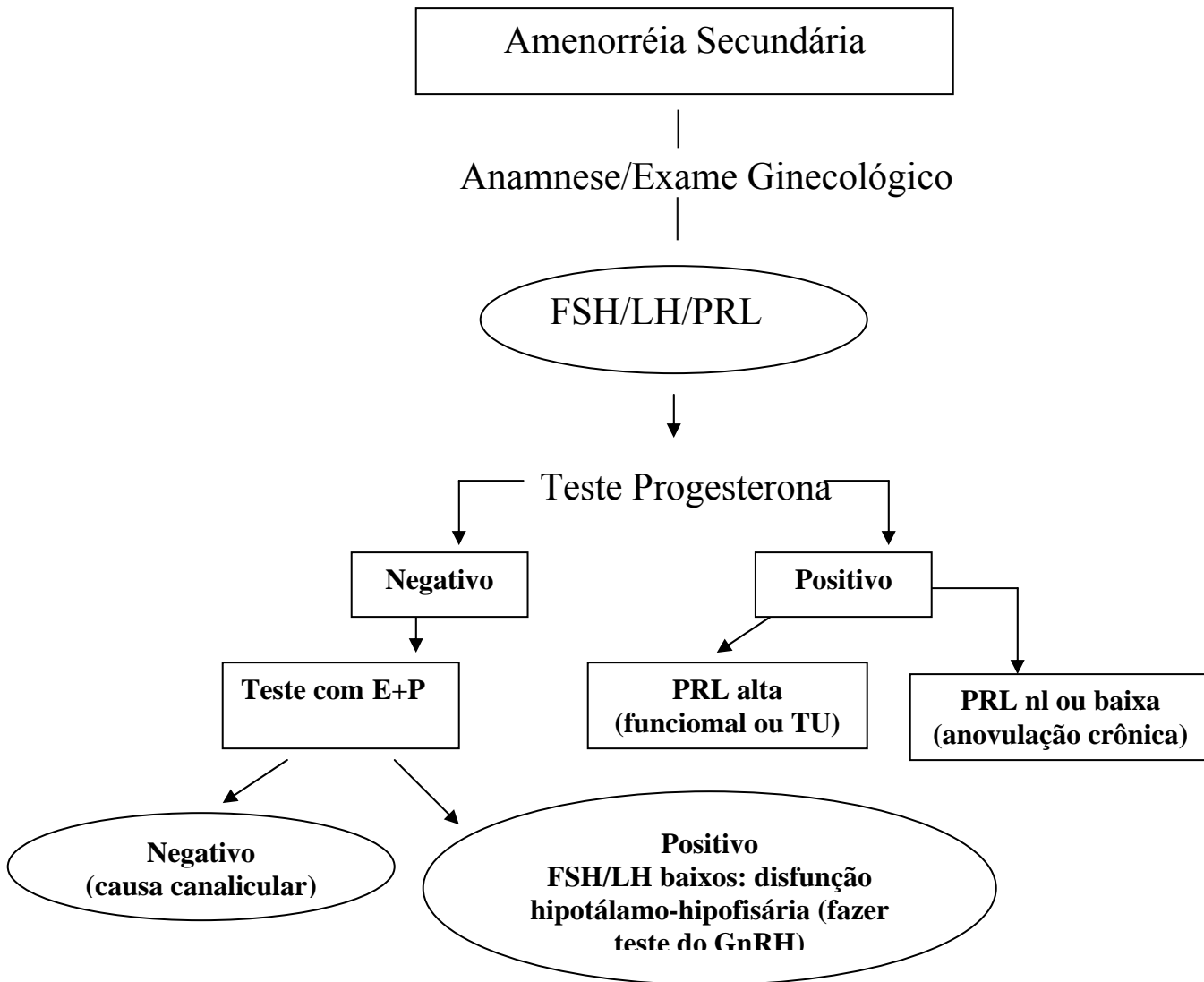
- Na agenesia uterina ou agenesia útero-vaginal há impossibilidade reprodutora em futuro. Há que orientar a paciente desta impossibilidade, lembrando que poderá ser “ofertado” a utilização de “útero de aluguel”, utilizando-se previamente a colheita dos gametas do casal que fertilizados poderão ser inseridos em útero alugado.

- Na insensibilidade androgênica (Síndrome de Morris) cujos pacientes são geneticamente masculinas, os testículos serão mantidos até o total da ocorrência e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e após isto serão submetidos à ooforectomia bilateral. Na seqüência necessitarão de reposição hormonal com estrogênios e progestogênios ou associação estroandrogênica (em pequenas doses).
- Nas disgenesias gonadais ou falência ovariana precoce indica-se a terapêutica hormonal substitutiva para o pleno desenvolvimento dos caracteres sexuais e sistema genital. Quanto às possibilidades reprodutoras, deverão ser definidas com estudo anatomo-patológico das gônadas, com o intuito de constatar ou não da presença de folículos ovarianos. Inexistindo estes folículos e sem oócitos, a reprodução fica limitada à doação de oócitos. Idêntica atuação ocorre em pacientes com falência ovariana prematura que dependendo da sua idade poderão requisitar informações acerca das suas possibilidades reprodutoras. A conduta, nesta eventualidade, é a terapêutica hormonal substitutiva com estrogênios e progestogênios, bem como a biópsia do(s) ovário(s).
- A manifestação clínica de hipomenorréia e amenorréia sugerem o diagnóstico de sinéquias uterinas e cervicais, e o estudo radiológico com a histerosalpingografia e a histeroscopia são essenciais. O estudo histeroscópico permitirá conceituar e definir o grau destas sinéquias pela sua fibrose e conseqüente definição das possibilidades reprodutivas após serem debridadas.

Fluxograma para Investigação de Amenorréia Primária



Fluxograma para Investigação de Amenorréia Secundária



HIPERPROLACTINEMIA

Conceito

Significa elevação dos níveis plasmáticos de prolactina, com disfunção gonadal, amenorréia, anovulação, irregularidade menstrual, insuficiência lútea, infertilidade, galactorréia e diminuição da libido. Pode, também, ser assintomática.

Etiologia

- Fisiológicas: gravidez, lactação, estresse, exercício físico, ingestão de alimento, relação sexual e sono.
- Farmacológicas: neurolepticos (fenotiazinas, sulpiride, haloperidol), anti-hipertensivos (metildopa, reserpina), psicotrópicos (anti-depressivos tricíclicos e inibidores da recaptção da serotonina), antagonistas H₂, anti-eméticos (metoclopramida e domperidona)
- Patológicas
 - Doença hipofisária: prolactinomas (25% – 35%), adenomas mistos, tumores compressivos da haste hipofisária, (meningeoma, glioma)
 - Doença hipotalâmica ou da haste hipofisária: doenças granulosas (sarcoidose, tuberculose), irradiação, síndrome da sela vazia
 - Outras: Hipotireoidismo primário, insuficiência renal crônica, cirrose, trauma da parede torácica, secreção ectópica de prolactina, idiopática.

Diagnóstico

Diagnosticada a hiperprolactinemia laboratorialmente e afastadas as causas fisiológicas e farmacológicas, é importante identificar a etiologia. Após a exclusão do hipotireoidismo com a dosagem de TSH, deve-se investigar hipotálamo e hipófise.

Considerações no diagnóstico

- A hiperprolactinemia deve ser investigada nas pacientes com amenorréia, anovulação, irregularidade menstrual, insuficiência lútea, infertilidade, galactorréia e diminuição da libido.

- O sangue deve ser colhido em jejum, pela manhã, pelo menos duas horas após o despertar, evitando-se a atividade física prévia.
- Os resultados devem levar em conta situações fisiológicas ou farmacológicas com possível aumento da prolactina.
- Níveis elevados da prolactina, especialmente quando leves e moderados, exigem a confirmação com a repetição do exame.
- Pela natureza pulsátil da secreção de prolactina e o efeito do estresse, níveis pouco elevados podem ser encontrados com alguma frequência mesmo em pacientes normais.
- A hiperprolactinemia caracteriza-se pela presença de níveis do hormônio acima dos valores de normalidade utilizados pelo laboratório. Na maioria dos casos variam entre 20 e 25 ng/ml ou 400 a 500 mU/L .
- Nem sempre há correlação entre os níveis de prolactina e o grau de supressão do eixo hipotálamo – hipófise - ovariano (H-H-O). Nesta eventualidade, considerar possíveis formas diferentes de prolactina, com menor bioatividade (pequena, macro, glicada, etc...).
- Testes dinâmicos com hipoglicemia induzida pela insulina, levodopa e hormônio liberador de TSH (TRH), têm o objetivo de discriminar hiperprolactinemia funcional e tumoral. Não são relevantes na prática diária.

Diagnóstico por imagem

O melhor exame de imagem para o diagnóstico das lesões hipotalâmicas e hipofisárias é a ressonância nuclear magnética. A tomografia computadorizada, menos sensível para lesões pequenas e para a delimitação de lesões grandes isodensas com as estruturas vizinhas, é mais eficaz na identificação de lesões ósseas. Há discussão sobre quando indicar a ressonância magnética ou a tomografia computadorizada. A maioria justifica a indicação pela ocorrência de tumores comprimindo a haste hipofisária (adenomas não funcionantes, craniofaringiomas e gliomas) em pacientes com hiperprolactinemias leves ou moderadas. Alguns questionam a relação custo/benefício destes exames, sugerindo seu uso apenas quando houver suspeita de macroprolactinoma, pelos níveis muito elevados de prolactina (acima de 100 ng/ml) ou pela presença de sintomas centrais. Havendo tumor, a lesão é

classificada como microadenoma se tiver menos de 10mm de diâmetro e macroadenoma se igual ou maior que 10 mm. Em geral, os níveis de prolactina acompanham o tamanho do tumor. Os macroadenomas estão associados com níveis hormonais acima de 250 ng/ml. Níveis moderados de hiperprolactinemia (abaixo de 100ng/ml) na presença de macroadenomas podem ocorrer pelo efeito de compressão da haste hipofisária ou de artefato no imunoensaio. Lembrar que a diluição das amostras previne a ocorrência do efeito – gancho. O exame neuro-oftalmológico está indicado na presença de sintomas ligados ao SNC e/ou macroadenoma.

Tratamento

Identificada a causa da hiperprolactinemia, avalia-se a necessidade de tratamento e como fazê-lo. Dá-se preferência ao tratamento clínico, sendo restrito o tratamento cirúrgico.

As indicações do tratamento visam a correção da infertilidade anovulatória, amenorréia, outros distúrbios menstruais, galactorréia, diminuição da libido ou mesmo dos sintomas e conseqüências da compressão de estruturas centrais pelos macroadenomas ou outros tumores. A meta seria a normalização dos níveis de prolactina, a restauração do funcionamento adequado do eixo hipotálamo – hipófise – ovariano e a supressão da galactorréia. Nos macroadenomas, o tratamento também visa a redução do volume e alívio da compressão.

As opções terapêuticas são: observação, tratamento clínico, cirurgia e radioterapia. As decisões em relação ao tratamento dependem da presença ou ausência de disfunção gonadal, desejo de gravidez e tamanho do tumor.

Observação

Indicada para pacientes com hiperprolactinemia idiopática ou microadenoma e função ovariana preservada, com ciclos regulares, sem outra indicação para tratamento. Podem ser acompanhadas com dosagens de prolactina periódicas e eventuais exames de imagem, caso surjam sinais de comprometimento neuro-oftalmológico.

Tratamento clínico

O tratamento medicamentoso deve ser a terapia primária para todos os prolactinomas e/ envolve agonistas da dopamina. São eficazes na redução dos níveis hormonais, retorno da ovulação, no tratamento da infertilidade e galactorrêia e na redução do tamanho do tumor.

Bromocriptina. Derivado semi-sintético do ergot. A dose habitual necessária para restaurar a menstruação e normalizar a prolactina é de 2,5 mg a 7,5 mg, dividida em duas tomadas diárias. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, hipotensão ortostática, cefaléia e depressão. Podem ser minimizados pelo início do tratamento com doses mais baixas, tomar à noite e com alimento. O uso de via vaginal também pode ser tentado para diminuir os efeitos gastrointestinais. Havendo desejo de gravidez, as pacientes devem ser instruídas a usar um método de barreira até a regularização do ciclo. A partir de então, quando houver atraso menstrual, a medicação deve ser interrompida e a gravidez investigada. Usado desta forma, não tem sido relatado aumento de abortamento ou malformação congênita.

Cabergolina. Tem meia vida longa e a dose habitual é de 0,5 mg a 1,0 mg por semana, dividida em duas tomadas. A experiência com a exposição à gravidez inicial é menor e deve ser evitada.

Havendo intolerância ou resistência ao tratamento com as medicações acima, pode-se ainda empregar o lisurida (0,2 mg a 0,3 mg/dia), quinagolida (75ug a 150ug / dia), ou pergolida (0,25 mg / dia).

Considerações sobre o tratamento clínico:

- O tratamento com agonistas dopaminérgicos não necessita prosseguir indefinidamente. Algumas pacientes se mantêm normoprolactinêmicas com a suspensão do tratamento. Mesmo naquelas em que há recorrência da hiperprolactinemia, muitas se mantêm assintomáticas. Parece ser razoável considerar a redução da dose e a retirada da medicação após 2 a 3 anos de tratamento.

- Pacientes portadoras de hiperprolactinemia idiopática ou microadenoma que não desejam engravidar podem utilizar anticoncepcional oral ou mesmo terapia hormonal com estrogênio e progestogênio, para controle dos distúrbios menstruais e prevenção da perda óssea. Na maioria dos casos não há aumento dos microadenomas nem dos níveis de prolactina. Em casos individuais pode haver aumento do tumor.
- O risco de aumento dos sintomas de um microadenoma pela gravidez é de 1,3%. Não há necessidade de investigação especial, a não ser que existam sintomas neuro – oftalmológicos. No macroadenoma o crescimento do tumor pode ocorrer em até 23% dos casos.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia transesfenoidal, considerada terapia de eleição para os prolactinomas na década de 70, vem perdendo espaço para o tratamento clínico, estando hoje reservada para pacientes que não toleram ou não respondem ao tratamento medicamentoso. Além de não garantir a cura da hiperprolactinemia, como se pensava, o tratamento cirúrgico está associado a morbidades como diabetes insípido, panhipopituitarismo e fístulas liquóricas.

Radioterapia

Reservado para casos especiais, aonde não houve resposta aos tratamentos descritos anteriormente.

SANGRAMENTO UTERINO DISFUNCIONAL

Conceito

Sangramento uterino disfuncional (SUD) é síndrome caracterizada por aumento do fluxo menstrual (sangramento excessivo, prolongado ou freqüente) devido a alterações dos mecanismos neuroendócrinos que controlam o ciclo menstrual. Este conceito só é atendido após excluir complicações da gravidez, causas iatrogênicas e doenças orgânicas sistêmicas ou genitais.

Fisiopatologia

A menstruação normal ocorre a intervalos regulares de 26 a 34 dias, inicia-se abruptamente e prolonga-se entre 2 a 7 dias, com perda de sangue de aproximadamente 40ml. Quando um ou mais dos processos fisiológicos responsáveis que controlam, regulam e limitam a menstruação (Quadro 1) for alterado à extensão em que a função normal possa ser prejudicada, ocorrerá o sangramento uterino disfuncional excessivo. Considera-se excessivo qualquer alteração em qualquer um dos parâmetros, seja intervalo, duração ou volume. As alterações do intervalo sugerem, de início, disfunção do eixo neuroendócrino, manifestada clinicamente por perturbação do desenvolvimento folicular ou disfunção lútea nos ciclos ovulatórios quando comprometimento do eixo for menos severo ou, mesmo, anovulação nos quadros de disfunções com maior severidade.

Classificação

Com o objetivo de facilitar a identificação das possíveis causas e racionalizar a conduta pode-se classificar o SUD segundo:

- Período de evolução genital: puberdade, anos reprodutivos, pré – menopausa
- Função ovariana: ovulatória, anovulatória
- Etiologia: hipotalâmica, hipofisária, ovariana.

Causas

- Disfunções da córtex cerebral, sistema límbico e hipotálamo

Imaturidade persistente do sistema GnRH

Estresse psíquico, físico e nutricional

Tumores, infecções, irradiação, cirurgia

- Disfunções hipofisárias

Diminuição na secreção FSH e LH

Secreção de moléculas atípicas de FSH, LH

Tumor secretor FSH

Irradiação, infarto

- Disfunções ovarianas

Alteração atividades das enzimas 17α -hidroxilase e 17β -17 α liase

Expressão clínica do SUD

Em ciclos ovulatórios com desenvolvimento folicular insuficiente, o retardo no processo de reepitelização dá origem ao prolongamento do sangramento menstrual sem aumento do volume (hipermenorréia) ou prolongamento associado ao aumento do fluxo (hipermenorragia). Havendo foliculogênese acelerada o intervalo do ciclo pode ser mais curto em uma (ciclos entre 20 – 26 dias, proiomenorréia) ou duas semanas (ciclos a cada 15 dias, polimenorréia). Caso haja foliculogênese prolongada haverá ovulação tardia e ciclos com variação entre 35 – 45 dias (opsomenorréia) ou entre 45 – 90 dias (espaniomenorréia). Na ocorrência de fase lútea insuficiente, pode-se observar ciclos com intervalo normal e manchas antes do fluxo, prolongando sua duração (hipermenorréia) ou ciclos com intervalos curtos (proiomenorréia). No comprometimento mais severo do eixo hipotálamo – hipófise – ovariano com anovulação, os intervalos são imprevisíveis. As manifestações clínicas marcantes são a polimenorréia e os ciclos longos, com duração variável e fluxo prolongado. Lembrar que na polimenorréia por anovulação não há modificação nas características do fluxo e que este fato permite diferenciá-la dos ciclos ovulatórios com manchas no meio do ciclo. Lembrar que os ciclos longos, oligomenorréia na literatura inglesa é opso ou espaniomenorréia na alemã, podem não caracterizar alterações com excesso de sangramento.

Diagnóstico

Avaliação minuciosa é essencial para exclusão das causas orgânicas e essencial para que o diagnóstico de sangramento disfuncional seja assumido. (Diretrizes são mostradas no Quadro 2).

Considerar pontos relevantes na anamnese:

- Estilo de vida, atividade física, estresse excessivo (físico, psíquico, nutricional), perda de peso excessivo, vômitos.
- Sinais alteração hipotalâmica: sono, sede, apetite, olfato, regulação térmica, cefaléia, convulsões, mudanças comportamentais
- Sinais de alteração hipofisária: Galactorréia, campo visual
- Sintomas de hipoestrogenismo ou mudanças bruscas nos níveis de estrogênio: fogachos, sudorese noturna
- Outros: crescimento de pêlos em excesso, adinamia, edema, pele sêca, intolerância ao frio, obstipação

Considerar pontos relevantes no exame físico

- Conformação corporal: altura, peso, envergadura, razão cintura – quadril, índice de massa corporal
- Pulso: rápido (hipertireoidismo) ou lento (hipotireoidismo, stress físico ou nutricional)
- Pele: coloração (amarelada no hipotireoidismo e anorexia nervosa), sinais de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo), sinais de resistência à insulina (acanthosis nigricans, acrocórdones)
- Mamas: galactorréia
- Genitais: trofismo, pilificação, tamanho clitóris

Aspectos relevantes na investigação complementar

- Excluir uso de medicamentos anticoagulantes e hormônios que possam causar sangramento iatrogênico
- Excluir complicações de gravidez com dosagem de β hCG e ultrassonografia.
- Na identificação de doenças sistêmicas considerar testes para identificar disfunções da tireóide, insuficiência renal, insuficiência hepática, hiperprolactinemia, diabetes

mellitus, doença de von Willebrand (fator VIII, antígeno von Willebrand, teste de agregação plaquetária).

- Rigor na comprovação da normalidade dos órgãos pélvicos: ultrassonografia, histeroscopia, biopsia endométrio, laparoscopia.
- Exaustiva investigação da função reprodutiva hipotalâmica: FSH, LH, se necessário teste com GnRH, ressonância magnética.
- Exaustiva investigação da função hipofisária: FSH, LH, PRL, teste com GnRH.
- Examinar a duração e função da fase folicular: incremento do estradiol, acompanhamento do crescimento folicular e sua ruptura com ultra – sonografia seriada e modificações endometriais. A dinâmica do aumento dos níveis de estradiol em dosagens seriadas não está, ainda, padronizada.
- Examinar a duração da função lútea: identificação ecográfica do dia da ovulação, vascularização do corpo lúteo, curva da progesterona, biopsia do endométrio e características do início do fluxo menstrual (presença ou ausência de manchas antes do aumento do fluxo).

Tratamento do sangramento uterino disfuncional

Diferenciar o tratamento segundo a (s):

- Etiologia
- Forma de apresentação clínica
- Histologia endometrial
- Metas da paciente

Considerando estes aspectos, poderá caracterizar ou não uma urgência médica, ser clínico ou cirúrgico, conservador ou radical.

A. Na urgência:

- Corrigir hipovolemia e manter hemodinâmica
- Parar o sangramento

Iniciar com estrogênios: estrogênios conjugados, 25 mg EV a cada 4 – 6 horas. Não se recomenda a associação estrogênio – progestogênio no primeiro momento.

Curetagem: pode ser considerada em mulheres acima de 40 anos, uso prévio prolongado ou irregular de estrogênio ou falha do estrogênio na parada do sangramento

B. Não urgência:

- Seguir protocolo diagnóstico para identificar a causa
- Individualizar, segundo a causa e as metas das pacientes
- Considerar a histologia do endométrio, se disponível

B1. Clínico:

- Ciclos ovulatórios anormais ou anovulatórios, sem desejo de gravidez
Estabelecer ciclos artificiais, estendidos ou não, com anticoncepcional hormonal combinado (oral, vaginal, transdérmico)
- Ciclos anovulatórios ou ovulatórios anormais, com desejo de gravidez
Assegurar foliculogênese, ovulação e fase lútea normais com indutores da ovulação (citrato de clomifeno, inibidores da aromatase) e/ou gonadotrofinas (FSH, LH).

B2. Cirúrgico:

- Independente do método (histerectomia, ablação, endométrio) considerá-lo apenas na mulher com prole completa e falha do tratamento clínico.

Lembrar que as falhas no tratamento clínico são comuns no erro diagnóstico para exclusão de causa orgânica.

Quadro 1 – Mecanismos responsáveis pelo início e término de fluxo menstrual

Início:

- Diminuição de estradiol e progesterona
- Ruptura dos lisossomas célula endometrial
- Liberação de fosfolipase A
- Utilização de ácidos araquidônico e eicosanotrienóico
- Síntese de prostaglandinas, vasodilatação e vasoconstrição rítmicas
- Contração vascular intermitente
- Ruptura vascular, diapedese, extravasamento de sangue
- Ruptura da superfície epitelial do endométrio

Término:

- Foliculogênese normal com produção estrogênios
 - Reepitelização do endométrio
 - Integridade miometrial
 - Área endometrial
 - Espessura endometrial
 - Grau de vascularização e edema mio – endometrial
 - Equilíbrio entre prostaglandinas vasoconstritoras e vasodilatadoras
 - Eficácia do sistema coagulação
-

Quadro 2 – Objetivos para o diagnóstico de sangramento uterino disfuncional

- Proceder anamnese e exame físico detalhado
 - Rastrear possível uso de medicamentos
 - Excluir possíveis complicações de gravidez
 - Identificar eventual doença sistêmica
 - Comprovar a normalidade estrutural dos órgãos pélvicos
 - Verificar a função do eixo hipotálamo – hipófise – ovariano.
-

DISFUNÇÃO DA FASE LÚTEA

Conceito e Prevalência

É distúrbio da função ovariana, envolvendo produção hormonal anormal na fase pós – ovulatória com desenvolvimento inadequado do endométrio para a implantação normal e segura do embrião. Insuficiência lútea significa tanto menor secreção de progesterona como produção adequada de progesterona durante tempo anormalmente curto ou, ainda, uma resposta endometrial inadequada a níveis normais de progesterona. Sua prevalência é imprecisa devido ao uso de diferentes critérios diagnósticos. Estima-se que ocorra em 6 %– 10% das mulheres férteis, em 3% – 20% das inférteis e entre 23% – 60% daquelas com história de abortamento recorrente. É mais freqüente nos extremos da vida reprodutiva, nas pacientes com oligoovulação, atletas, hirsutas, usuárias de indutores da ovulação e pacientes com esterilidade ou abortamentos de repetição.

Estrutura e função do corpo lúteo

Na sua estrutura o corpo lúteo compõe-se de células esteroideogênicas (tecais, granulosa, pequenas e grandes) e não esteroideogênicas (células endoteliais, plaquetas, fibroblastos, linfócitos, macrófagos e neutrófilos). A função lútea espelha o resultado da interação funcional destes tipos celulares, envolvendo mecanismos endócrinos, parácrinos e intrácrinos. As células tecais, mais numerosas, contêm maior número de receptores para LH / hCG, sintetizam androgênios, estradiol e progesterona em pulsos sincrônicos com os pulsos de LH. As células granulosas centrais têm poucos receptores LH / hCG e mostram resposta pequena ao estímulo com LH. As células não esteroideogênicas secretam prostaglandinas, citocinas e fatores de crescimento, modulando a angiogênese, a síntese de progesterona e a luteólise.

Causas de disfunção lútea

- Defeitos do eixo hipotálamo – hipofisário na síntese e pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e / ou secreção das gonadotrofinas. São freqüentes:

1. Níveis subótimos de FSH na fase folicular precoce
 2. Ausência do pico de FSH no meio do ciclo
 3. Ausência do pico pré – ovulatório de LH
 4. Alteração na secreção tônica e pulsátil de LH
 5. Proporção inadequada de FSH:LH
 6. Moléculas de FSH / LH estruturalmente anormais
 7. Níveis de prolactina < 5ng/ml ou > 20 – 40ng/ml
 8. Disfunções da tireóide e suprarenal
 9. Alterações locais parácrinas, intrácrinas no corpo lúteo
- Laqueadura ou eletrocoagulação tubária
 - Tetralogia de Fallot
 - Medicamentos: citrato de clomifeno, danazol, GnRH, prostaglandinas.

Diagnóstico

Tem-se como objetivos:

- Quantificar os níveis de progesterona circulantes
- Verificar os efeitos de progesterona nos efetores (endométrio)

Devido às numerosas possíveis causas e ausência de método único para o diagnóstico, recomenda-se associação de vários critérios. Manifestações clínicas (Quadro 1) e instrumentos diagnósticos (Quadro 2) são propostos na construção de diagnóstico preciso.

Considerações no diagnóstico

- Ciclos sem elevação térmica (monofásicos) não provam ausência de ovulação; em cerca de 75% dos gráficos monofásicos pode ter ocorrido ovulação com pobre resposta termogênica.
- Pacientes com níveis subnormais de progesterona podem ser hipersensíveis ao efeito termogênico da progesterona com temperatura bifásica normal
- Ciclos com luteinização sem ovulação podem ter gráficos bifásicos
- Não há definição da concentração mínima de progesterona indicativa de insuficiência lútea, resultados inconsistentes com sobreposição de níveis entre pacientes com fase lútea normal e insuficiente têm sido observados

- Os métodos atuais mais sensíveis para a quantificação da progesterona ainda não foram validados em pacientes com e sem insuficiência lútea
- A acurácia da biópsia de endométrio depende da identificação precisa do dia da ovulação. Além de refletir a resposta do endométrio aos fatores indutores produzidos pelo corpo lúteo, fornece informações adicionais (fibrose, endometrite, tuberculose endometrial) e possibilita a análise de receptores, enzimas e outros marcadores bioquímicos da função endometrial.
- A precisão da datação endometrial depende da percepção do observador, local da biópsia, identificação precisa da ovulação e dia da fase de obtenção da amostra.
- O uso de marcadores bioquímicos na avaliação da função endometrial em endométrios de ciclos normais ou com insuficiência lútea não está sistematizado
- Há necessidade de documentar a insuficiência lútea em mais de um ciclo

Tratamento

O tratamento da insuficiência lútea por alterações intrínsecas da fisiologia intralútea não está estabelecido; deve fundamentar-se então na garantia de estímulo normal dos fatores luteotróficos e bloqueio da luteólise prematura. Logo, até que se tenha a compreensão exata dos mecanismos envolvidos na insuficiência lútea, o tratamento atual está fundamentado em:

- Corrigir hiperprolactinemia e disfunções da adrenal ou tireóide, se presentes.
- Assegurar foliculogênese normal
 1. Citrato de clomifeno, 50 – 200mg/dia, 5 dias, iniciando-o entre o 2º e o 5º dia do ciclo.
 2. FSH ou HMG, 37,5 a 75UI/dia, a partir do 3º dia do ciclo
 3. Associação do citrato de clomifeno com FSH ou FSH e LH em dias alternados, a partir do 3º ou 4º dia do ciclo, total de quatro doses
 4. Inibidores da aromatase (letrozole) 2,5 – 5,0mg/dia, 5 dias, 3º ao 7º dia do ciclo.
- Manter a função lútea com LH ou hCG.
 1. HCG, 500 – 1500 UI intramuscular, cada 3 dias, após documentação da ovulação ou do pico de LH

2. LH, 75 UI/dia, subcutâneo, a cada um ou dois dias
- Substituir a função lútea pela adição de progesterona.
 1. Progesterona micronizada, 50 – 400mg/dia, vaginal
 2. Progesterona micronizada, 100 – 400mg/dia, oral
 3. Progesterona gel, 4% – 8%, 45 – 90mg/dia, endovaginal
 4. Progesterona oleosa, 12,5 – 50 mg/dia, intramuscular

Quadro 1 – Diagnóstico da disfunção da fase lútea
Indicadores clínicos

- Esterilidade conjugal
 - Abortamentos de repetição
 - Encurtamento dos ciclos menstruais (< 25 dias)
 - Ciclos menstruais longos (> 35 dias)
 - Sangramento escasso, borraceo, precedendo o aumento do fluxo
 - Prolongamento do fluxo menstrual
 - Galactorréia
 - Hirsutismo
-

Quadro 2 – Diagnóstico da disfunção lútea

Métodos auxiliares

-
- Registro da temperatura corporal basal
Aumento térmico de 0,3 a 0,5° C, por tempo inferior a 11 dias
 - Dosagem de progesterona, seriada ou não.
Concentração mínima normal, na fase lútea, entre 3 – 10ng/ml, dosagem única.
Soma \geq 15ng/ml, 3 dosagens entre o 4° e o 11° dia da fase lútea
 - Biopsia e datação do endométrio
Efetuada 12 a 13 dias após a ovulação
Padrão no diagnóstico: critérios de Noyes
Anormal quando a defasagem em relação à ovulação for $>$ 2 dias
 - Dosagem de FSH, LH, PRL e androgênios
Diminuição da razão FSH:LH na fase folicular precoce
Elevação da PRL e androgênios na fase folicular
 - Ultra – sonografia do folículo, corpo lúteo e endométrio
Análise da duração da foliculogênese e identificação da ovulação
Avaliação da espessura, características e regularidade do endométrio
 - Dopplervelocimetria do corpo lúteo e endométrio
Aumento do fluxo entre 3 e 7 vezes na fase lútea normal
Índices de resistência maiores na insuficiência lútea
Avalia a qualidade da perfusão no endométrio
 - Marcadores bioquímicos endometriais
Proteínas de adesão celular (integrinas, lamininas)
Fatores de crescimento
Citocinas, enzimas, peptídeos, hormônios, receptores.
-