

10

Causa ovulatória

Artur Dzik

José Antonio Marcondes

Leopoldo Tso

Silvia Yamashita

Marcelo D. Bronstein

Elvio Tognotti

DIAGNÓSTICO DA OVULAÇÃO

Os exames realizados no passado, como a curva de temperatura basal e a colpocitologia hormonal seriada, que poucas informações traziam e eram normalmente associados a desconforto e ansiedade, perderam seu lugar para informações subjetivas simples e confiáveis ou para exames de alta eficiência, como a ultrassonografia transvaginal (USGTV).

Clínico

Das informações subjetivas, obtidas na anamnese, as de fundamental importância são as que se referem ao ciclo menstrual. Pacientes com história de ciclos regulares, previsíveis e característicos, que se repetem regularmente, estão ovulando. A informação mais importante sobre o ciclo menstrual é a manutenção do seu padrão ao longo do tempo. Também devem ser considerados, quando presentes, os sinais sugestivos de ovulação (muco e dor ovulatória), a tensão pré-menstrual periódica e característica e a dismenorreia. A presença de ciclos irregulares ou de amenorreia sugere um provável quadro de anovulação crônica ou de ciclos ovulatórios esporádicos. Nesse grupo, a atenção deve estar voltada, inicialmente, para

Infertilidade

168

as causas da anovulação, e não para comprovar a qualidade do mecanismo ovulatório e do corpo lúteo. De qualquer modo, seria muito difícil a correta marcação dos exames sem a orientação de intervalos menstruais regulares.

Ultrassonografia transvaginal

Dos exames subsidiários, o que melhor avalia a ovulação e o ciclo menstrual é a USGTV seriada. Realizando-se de dois a três exames durante o ciclo menstrual, é possível avaliar o desenvolvimento folicular, a rotura, a formação do corpo lúteo, o endométrio nas diferentes fases do ciclo e o muco cervical pré-ovulatório.

Progesterona plasmática

Exames como a progesterona plasmática e a biópsia do endométrio, que eram utilizados rotineiramente para o diagnóstico da ovulação, vêm sendo bastante criticados. É difícil definir, por exemplo, o melhor dia para a coleta da progesterona, porque isso depende do ciclo menstrual de cada paciente. As dosagens sofrem variações pulsáteis que interferem muito no resultado, e os níveis de normalidade são extremamente variáveis na literatura há muitos anos, além de não haver nenhum valor atual que possa ser de confiança. Níveis elevados podem refletir processo ovulatório

(maior que 5, 10 ou 20 ng/mL), mas níveis menores não são confiáveis. Alguns sugerem realizar de duas a três dosagens, para diminuir a chance de erros, o que tornaria o processo levemente mais preciso, mas aumentaria o custo e o desconforto, tendo a paciente que se deslocar para coleta sanguínea várias vezes durante o ciclo. Apesar de esse material não incluir a dosagem de progesterona plasmática na pesquisa básica do casal (PBC), alguns ainda a defendem. Quando pedida, deve ser colhida em uma amostra aproximadamente 7 dias antes da provável menstruação subsequente, e, se solicitadas duas amostras, a primeira deve ser colhida 9 dias antes e, a segunda, 5 dias antes da próxima menstruação.

Biópsia do endométrio

A biópsia do endométrio pode avaliar a ação da progesterona diretamente no efeto periférico. Nesse aspecto, seria mais precisa do que as dosagens séricas, pois avaliaria a repercussão no local de implantação. Contudo, é um exame invasivo e doloroso e, muitas vezes, não reflete com segurança a receptividade endometrial. Portanto, raramente é utilizada como método de diagnóstico da ovulação.¹⁶⁹ *Causa ovulatória*

DIAGNÓSTICO DA ANOVULAÇÃO CRÔNICA OU OLIGO-OVULAÇÃO

Como o evento ovulatório é essencial para a reprodução, sua ausência ou sua ocorrência esporádica leva à infertilidade. Em alguns quadros, a ausência de ovulação é um fenômeno constante, denominado anovulação crônica, sendo a amenorreia um de seus sintomas principais. Mesmo sem ovulação, porém, pode haver sangramento uterino irregular por privação estrogênica ou por atrofia endometrial.

Outro quadro, denominado oligo-ovulação, apresenta ovulação em intervalos variáveis. Neste, é comum a presença de ciclos menstruais, porém com intervalos irregulares e geralmente aumentados.

Nas mulheres que ovulam regularmente, em geral em ciclos com intervalos de 27 a 30 dias, o processo ovulatório acontece 12 ou 13 vezes por ano. As pacientes com oligo-ovulação terão suas chances de fertilidade anual comprometida, seja pelo número reduzido de ovulações no ano ou pela dificuldade em reconhecer seu período fértil. Em pacientes jovens, com intervalos entre os ciclos de 45 a 60 dias, que identifiquem o período ovulatório, a gestação pode acontecer sem a necessidade de atendimento médico. Entretanto, intervalos mais longos ou anovulação crônica de longa duração necessitarão, na maioria das vezes, da atenção médica para diagnóstico e indução de um processo ovulatório. Para definir infertilidade nessas pacientes, é preciso lembrar que deve ser valorizado o número de vezes que houve chance de gravidez, e não o tempo decorrido sem anticoncepção.

A importância dos quadros de anovulação crônica e de oligo-ovulação vai além da infertilidade. O ginecologista deve estar atento para que possa, em muitos casos, agir de forma esclarecedora e preventiva sobre várias patologias. Além da amenorreia ou da irregularidade menstrual, o médico poderá identificar quadros de alteração no desenvolvimento das características sexuais secundárias, hirsutismo, acne, obesidade, galactorreia, sintomas climatéricos e outros sintomas relacionados a patologias não restritas ao eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Em alguns quadros, pode-se identificar pacientes com predisposição a outras doenças, como síndrome metabólica, diabete gestacional, diabete tipo II, doenças cardiovasculares, malformações do aparelho urinário, câncer de endométrio, alterações psicológicas, entre outras.

O diagnóstico da anovulação crônica ou da oligo-ovulação começa na PBC, em que são fundamentais os dados da anamnese, do exame físico e da USGTV. Acrescenta-se então um conjunto de exames de simples execução que, na maioria dos casos, orienta para um determinado grupo etiológico. Esses testes são os seguintes: privação com progestógenos ou dosagem de estradiol e dosagens de ¹⁷⁰ *Infertilidade*

hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estradiol (E2), prolactina (PRL), hormônio tireotrófico (TSH), T4 livre e anticorpos antitireoide. Outros exames, como teste de tolerância à glicose, perfil androgênico, ressonância nuclear magnética (RM), tomografia computadorizada (TC), provas de estímulo e supressão, só devem ser pedidos quando já houver indicação pela história ou pelo exame físico da paciente.

As amostras de sangue para as dosagens hormonais devem ser colhidas na ausência de terapêutica hormonal. Se houver ciclos menstruais, indica-se a coleta do 2º ao 4º dia do ciclo. Nas

pacientes com amenorreia, as amostras podem ser coletadas em qualquer dia, mas, ao se interpretar os exames, deve-se tomar o cuidado de verificar se a paciente não menstruou de 12 a 16 dias após a coleta, fato que poderia corresponder à dosagem em época periovulatória, o que confundiria a interpretação.

Com a realização desses testes iniciais, pode-se individualizar a maioria dos casos e subdividi-los, didaticamente, em quatro causas principais:

hipogonadotrófica, ou insuficiência hipotálamo-hipofisária;

normogonadotrófica, ou disfunção hipotálamo-hipofisária;

hipergonadotrófica, ou insuficiência ovariana primária;

hiperprolactinêmica.

TRATAMENTO DA ANOVULAÇÃO CRÔNICA OU OLIGO-OVULAÇÃO

Cada grupo merece uma abordagem terapêutica diferente, desde a correção de problemas mais simples, como a normalização do peso corpóreo ou a supressão de determinado medicamento, até os mais complexos, como a fertilização *in vitro* (FIV). O objetivo fundamental é restabelecer um mecanismo ovulatório normal. Quando for corrigido o fator ovulatório e os demais testes da PBC estiverem dentro dos limites da normalidade, o tratamento instituído deve ser mantido por um mínimo de 6 meses.

Indução e estimulação da ovulação

Os métodos para tratamento do casal infértil mostraram progresso ao longo do tempo, além das novas técnicas de reprodução assistida incorporadas nas últimas décadas. A maior eficiência do tratamento deve-se, em grande parte, ao aprimora171 *Causa ovulatória*

mento das substâncias usadas para a induzir a ovulação, deflagrar seu momento e suplementar a fase lútea.

Denomina-se indução da ovulação o procedimento que visa à instituição do fenômeno ovulatório em pacientes que não apresentam ovulação espontânea ou que apresentam número reduzido de ovulações durante o ano (menos que oito).

Para as pacientes que já possuem mecanismo ovulatório estabelecido e o objetivo do procedimento é melhorar a qualidade e/ou o número de oócitos maduros produzidos, indica-se estimulação da ovulação.

Assim, habitualmente, utiliza-se a indução da ovulação para os quadros de causa ovulatória (anovulação crônica e oligo-ovulação) e a estimulação da ovulação para várias outras indicações, especialmente para os procedimentos de reprodução assistida de baixa e alta complexidade.

Nas induções, em princípio, o mecanismo para engravidar será natural (relações sexuais) e, nas estimulações, poderá ser natural, mas, na maioria das vezes, é inseminação intrauterina (IIU) ou FIV.

Atualmente, para induzir o fenômeno ovulatório que não está presente ou para aumentar as chances de concepção com as técnicas de reprodução assistida, a grande maioria das pacientes em tratamento de infertilidade realiza também procedimentos de indução ou estimulação da ovulação.

CAUSA HIPOGONADOTRÓFICA

É também conhecida como hipogonadismo hipogonadotrófico ou insuficiência hipotálamo-hipofisária. Tem como característica fundamental a produção deficiente de gonadotrofinas hipofisárias, levando à falência ovariana funcional. As causas hipogonadotróficas podem ser divididas didaticamente em causas hipotalâmicas ou hipofisárias, sendo as hipotalâmicas as mais frequentes.

Dependendo da idade de seu aparecimento, os pacientes podem apresentar ausência ou retardo da puberdade, amenorreia secundária, diminuição da libido, impotência e infertilidade. É comum a

associação de sintomas com outras deficiências de hormônios hipofisários, causadas por lesões estruturais da região hipotálamo-hipofisária. Entretanto, a deficiência isolada de GnRH é usualmente idiopática ou funcional, sem lesões anatômicas. Recentemente, vários genes têm sido identificados na patogênese das alterações antes idiopáticas.

Apesar de sua importância como fator de hipogonadismo, sua prevalência na população geral é rara, sendo estimada em 1:10.000 homens e 1:50.000 mulheres.¹⁷² *Infertilidade*

Os exames solicitados revelam: teste de deprivação com progestógenos negativo, estradiol baixo, FSH e LH baixos, prolactina normal e USGTV com ovários de volume normal ou diminuídos. Não há valores de corte para o diagnóstico, mas, de forma geral, o estradiol encontra-se baixo, muitas vezes menor que 40 ng/L (110 pmol/L), e o FSH e o LH estão proporcionalmente baixos (< 10 UI/L), quando comparados às baixas taxas de estradiol, isto é, dentro dos limites esperados para pacientes com função ovariana normal. Com frequência pode-se encontrar valores de FSH e LH abaixo de 5 UI/L.

Os testes de estimulação aguda com GnRH têm pouco valor na diferenciação entre as causas hipotalâmicas e as hipofisárias. A maioria das pacientes com deficiência de GnRH mostra resposta discreta ou ausente à dose inicial de GnRH, porém respostas normais podem ser conseguidas após injeções repetidas. Essa lenta resposta inicial é atribuída à *down regulation* dos receptores de GnRH depois de prolongado período de deficiência. Ao contrário, a ausência completa de resposta após injeções repetidas é mais sugestiva de ausência das células produtoras de FSH e LH ou de defeitos graves nos receptores de GnRH. Alterações cromossômicas são extremamente raras nesses quadros, enquanto as genéticas podem ser identificadas em várias ocasiões.

Hipotalâmica e sistema nervoso central

Alterações relacionadas ao peso

O hipotálamo é o centro de controle do funcionamento do eixo reprodutivo. A transição para a puberdade é comandada pela maturação do gerador de pulsos de GnRH, que gradualmente aumenta os pulsos em amplitude e em frequência. Entre os 8 e os 13 anos de idade, acontece a liberação das gonadotrofinas (GNT) hipofisárias, inicialmente à noite e depois também durante o dia, culminando com o padrão adulto de pulsos a cada 90 minutos. O preciso mecanismo que rege o hipotálamo não está completamente esclarecido, mas há uma correlação importante com o peso corpóreo, em particular com a proporção de tecido gorduroso do corpo. O tecido gorduroso produz leptina, o hormônio da saciedade, e seus receptores estão presentes no hipotálamo. Sua ação é mediada pela inibição do neuropeptídeo Y, o qual reduz a pulsatilidade do GnRH.

Dessa forma, o cérebro pode receber uma mensagem dos estoques de tecido gorduroso, identificando que um adequado nível de reserva foi alcançado para o sucesso reprodutivo. Alcançado esse patamar, vários mecanismos incrementarão os pulsos de GnRH. Há algumas evidências sugerindo que o nível crítico a ser atingido

é de cerca de 22% de taxa de gordura corporal. Essa teoria explicaria o surgimento mais precoce da menarca, observado em algumas populações nos últimos 100 anos, e o atraso ou a ausência da menarca nas pacientes subnutridas, nas anoréxicas ou naquelas submetidas a altas cargas de exercícios físicos, como dançarinas de balé ou ginastas.

Os problemas relacionados à restrição extrema de ingestão calórica podem estar associados a distúrbios psicológicos e necessitam de acompanhamento psicológico ou psiquiátrico. Quando há excesso de exercícios físicos, muitas vezes a redução discreta na intensidade dos treinamentos ou o aumento da ingestão calórica é suficiente para retomar a atividade hipotalâmica.

Existem teorias relacionando disfunções hipotalâmicas como a causa da síndrome dos ovários policísticos (SOP). Tem sido sugerido que, ao atingir o limite de taxa de gordura corporal antes da época da puberdade, a imaturidade do gerador de pulsos levaria a um excesso de produção hipofisária de LH, produzindo alterações foliculares que levariam ao hiperandrogenismo.

Em muitos casos, as alterações do desenvolvimento puberal são constitucionais, familiares e de difícil esclarecimento etiológico.

Doenças crônicas

Muitas doenças crônicas podem causar debilidade geral do organismo e comprometer a função hipotalâmica por mecanismos centrais. Na história, é possível identificar causas de síndromes de má absorção, como doença celíaca e doença inflamatória intestinal, que requerem tratamento específico. Câncer na infância que requeira irradiação cerebral também, invariavelmente, levará a alterações na puberdade e no mecanismo reprodutivo.

Síndrome de Kallmann

Os neurônios produtores de GnRH se originam fora do SNC, na região olfatória medial. Durante a vida embrionária, eles migram ao longo do nervo olfatório através da placa cribiforme, atingindo finalmente o núcleo arqueado do hipotálamo. Alterações nesse trajeto podem levar à síndrome de Kallmann, na qual o hipogonadismo hipogonadotrófico está associado à anosmia, secundária à agenesia do bulbo olfatório.

Causas hereditárias de origem autossômica e ligadas ao cromossomo X têm sido descritas, sendo somente as ligadas ao X caracterizadas em nível genético. Anoma174 *Infertilidade*

As causas associadas às causas ligadas ao X incluem: criptorquidismo, movimentos manuais simétricos e agenesia renal unilateral. Muitas pacientes com alterações ligadas ao X carregam mutações no gene KAL-1. As outras causas familiares, esporádicas e sem alterações olfativas, são mais complexas nos mecanismos de transmissão genética. Nas transmissões autossômicas, a maioria tem caráter recessivo. Nos casos relacionados ao gene KAL-1, não há produção demonstrável de GnRH, enquanto nas outras formas pode haver produção, embora discreta. As mutações do gene KAL-1 correspondem a aproximadamente 3 a 4% de todos os casos de causas hipogonadotróficas.

Não foi possível demonstrar, em humanos, mutações no gene do GnRH que explicassem os quadros de hipogonadismo hipogonadotrófico. Existem somente raras publicações sobre estudos em ratos.

Lesão cerebral traumática e hemorragia subaracnóidea

Após lesões cerebrais traumáticas ou hemorragia subaracnóidea, quadros de hipofunção hipotalâmica-hipofisária foram diagnosticados em 35 e 48% dos pacientes, respectivamente. Na maioria deles, um único eixo hormonal havia sido afetado. Atualmente, tem crescido a importância das causas traumáticas em virtude do aumento no número de acidentes automobilísticos e muitos quadros passam sem diagnóstico, pois existem vários sintomas somáticos, psicológicos e neurológicos que podem mascarar os sinais do hipopituitarismo.

Irradiação

O impacto sobre a produção hormonal causado pela irradiação da região hipotalâmica-hipofisária depende da dose total, do fracionamento das doses e da duração do tratamento. Em geral, qualquer alteração é importante. Um dos estudos sobre o tema demonstrou que, após 5 anos, todos os pacientes tinham deficiência de hormônio do crescimento (GH), 90% de GNT, 77% de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e 42% de TSH. As principais indicações da radioterapia são: tumores intracranianos de várias etiologias, leucemia linfoblástica aguda (profilática) e indicações para radioterapia total do corpo.

Alterações neoplásicas da região hipotalâmica-hipofisária

Vários tumores não endócrinos e de incidência rara podem acometer essa região, causando alterações mecânicas que interferem na circulação porta-hipofisária. 175 *Causa ovulatória*

Como consequência, podem ser responsáveis por aumento na secreção de prolactina ou por deficiente produção dos demais hormônios hipofisários. O mais frequente é o craniofaringeoma, seguido por hamartomas, meningiomas, gliomas, cordomas,ependimomas e metástases, principalmente de tumores de mama, pulmão, cólon e próstata.

Alterações infecciosas

Doenças infecciosas da região hipotálamo-hipofisária (abscessos, meningites e encefalites) também podem alterar os mecanismos de neurotransmissão e a circulação porta-hipofisária. Quando isso acontece, em geral, produzem casos de hipofunção pituitária.

Hipofisária

Neoplasias

As neoplasias hipofisárias afetam cerca de 10% da população, mas os problemas clínicos relacionados a elas são raros. Esses tumores usualmente são indolentes e benignos, com taxa de crescimento muito lenta. Apesar de a invasão histológica da cápsula e de estruturas vizinhas ser comum, somente de 0,1 a 0,2% dos adenomas se desenvolvem como carcinomas e causam metástases.

Entretanto, os adenomas podem causar problemas clínicos por efeito de massa (cefaleia e alteração visual, por compressão do quiasma óptico), hipersecreção hormonal nos tumores funcionantes e deficiência hormonal por hipofunção pituitária, em virtude da lesão de tecido normal. As síndromes hormonais incluem acromegalia, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e hipopituitarismo, cada uma com consequências na qualidade de vida, afetando também a fertilidade e a expectativa de vida.

O pico de incidência da neoplasia hipofisária ocorre, nos humanos, entre os 30 e os 60 anos de idade. É mais precoce nas mulheres, ocorrendo entre os 20 e os 45 anos, que nos homens, em que ocorre entre os 35 e os 60 anos. É rara antes dos 20 anos de idade.

Quando se considera a prevalência dos tumores hipofisários, é fundamental distinguir tumores de importância clínica de casos de descoberta acidental. Com o desenvolvimento e a disponibilidade de métodos diagnósticos como a TC e a RM, é frequente o achado acidental de tumores hipofisários sem correlação clínica. 176 *Infertilidade*

Antes dessas imagens, a frequência dessas neoplasias era estimada por séries de autópsias e variava de 1,5 a 27%, com média de 11,3% de um total de 12.411 pituitárias analisadas. Somente três de 1.403 adenomas encontrados eram maiores que 1 cm. Quando examinados por imunohistoquímica, 46% eram prolactinomas.

Poucos trabalhos avaliaram a TC e a RM randomicamente em indivíduos normais. Nesses estudos, somente lesões com mais de 3 mm de diâmetro foram realmente distinguidas nas imagens gerais sem ampliação localizada. Com esses parâmetros, o achado em pacientes assintomáticos foi de 10%.

Os tumores hipofisários são classificados de acordo com seus padrões de produção hormonal e com sua apresentação clínica. São chamados de funcionantes quando produzem excessiva quantidade de prolactina, hormônio de crescimento, hormônio adrenocorticotrófico, gonadotrofinas ou hormônio estimulante da tireoide, e de não funcionantes quando não apresentam uma síndrome clínica, embora alguns produzam subunidades de gonadotrofinas (Tabela 1).

Todos os subtipos de tumores podem se apresentar como microadenomas, sendo definidos como neoplasias contidas, se estiverem dentro da fossa pituitária e medirem menos de 1 cm de diâmetro, e como macroadenomas, se medirem de 1 a 10 cm de diâmetro e estenderem-se para fora da fossa hipofisária, invadindo tecidos adjacentes (Figuras 1, 2 e 3).

Tabela 1 Distribuição dos tumores hipofisários em seus subtipos.

Tipo de tumor	Definido clinicamente (%)	Definido por imuno-- histoquímica (%)
Prolactinoma	39	27
Não funcional	27	25
Somatotrófico	16	14
GH e prolactina	-	8,4
S. Cushing	16	8,0

ACTH sem clínica	-	6,0
Gonadotrófico	-	6,4
Tireotrófico	0,9	1,0
Pluri-hormonal	-	3,7