

INFERTILIDADE FEMININA ASSOCIADA ÀS ALTERAÇÕES HORMONAIS: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

MOURA, Hellen Cris Ocampos de ¹; MELO, Taynara Ribeiro de ¹; SOUSA, Fabrício Garmus ²

Resumo

Atualmente, a infertilidade feminina é um problema de saúde pública crescente mas ainda pouco discutido. Entre os principais fatores associados a infertilidade feminina as disfunções e distúrbios hormonais estão entre os menos conhecidos. Neste sentido, o presente trabalho teve por objetivo descrever as alterações hormonais relacionadas a infertilidade feminina e entender como ocorrem os processos que desencadeiam tais distúrbios. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica na qual observou-se que a prevalência da infertilidade feminina associada às alterações hormonais tem crescido gradativamente nos últimos anos não só no Brasil, mas no mundo. Sendo que as alterações comumente encontradas incluem: alterações no nível de prolactina, hipogonadismo hipogonadotrófico, amenorreia, síndrome dos ovários policísticos e falência ovariana prematura. Entre as ferramentas disponíveis para o diagnóstico para tais alterações inclui-se o uso de exames voltados para a detecção da produção excessiva ou insuficiente de hormônios hipofisários. Contudo, os tratamentos para tais alterações ainda se mostram desafiadores, sendo que os maiores progressos relatados aconteceram a partir da associação de terapia médica, modificação do estilo de vida com adaptação da dieta e a prática de exercícios físicos.

Palavras-chave: Hipogonadismo Hipogonadotrófico, Síndrome dos Ovários Policísticos, Hiperprolactinemia, Inseminação Intrauterina, Dosagens hormonais.

Abstract

Currently, female infertility is a growing public health problem but still little discussed. Among the main factors associated with female infertility, dysfunctions and hormonal disorders are among the least known. In this sense, this study aimed to describe the hormonal changes related to female infertility and understand how the processes that trigger such disorders occur. To this end, a literature review was carried out in which it was observed that the prevalence of female infertility associated with hormonal changes has gradually increased in recent years not only in Brazil, but worldwide. The alterations commonly found include: alterations in the prolactin level, hypogonadotrophic hypogonadism, amenorrhea, polycystic ovary syndrome and premature ovarian failure. Among the tools available for the diagnosis of such changes is the use of tests aimed at detecting excessive or insufficient production of pituitary hormones. However, the treatments for such changes are still challenging, and the greatest progress reported happened due to the association of medical therapy, lifestyle modification with diet adaptation and the practice of physical exercises.

Keywords: Hypogonadotrophic Hypogonadism, Polycystic Ovary Syndrome, Hyperprolactinemia, Intrauterine Insemination, Hormonal dosages.

Resumen

Actualmente, la infertilidad femenina es un problema de salud pública creciente, pero aún poco discutido. Entre los principales factores asociados con la infertilidad femenina, las disfunciones y trastornos hormonales se encuentran entre los menos conocidos. En ese sentido, el presente trabajo tuvo como objetivo describir los cambios hormonales relacionados con la infertilidad femenina y comprender cómo ocurren los procesos que desencadenan tales trastornos. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica en la que se observó que la prevalencia de la infertilidad femenina asociada a los cambios hormonales ha crecido paulatinamente en los últimos años no solo en Brasil, sino en el mundo. Las alteraciones comúnmente encontradas incluyen: alteraciones en el nivel de prolactina, hipogonadismo hipogonadotrófico, amenorrea, síndrome de ovario poliquístico e insuficiencia ovárica prematura. Entre las herramientas disponibles para el diagnóstico de dichas alteraciones se encuentra el uso de pruebas dirigidas a detectar la producción excesiva o insuficiente de hormonas hipofisarias. Sin embargo, los tratamientos para tales alteraciones siguen siendo un desafío, y los mayores avances reportados provienen de la asociación de la terapia médica, la modificación del estilo de vida con la adaptación de la dieta y la práctica de ejercicios físicos.

Palabras clave: hipogonadismo hipogonadotrófico, síndrome de ovario poliquístico, hiperprolactinemia, inseminación intrauterina, mediciones hormonales.

1 INTRODUÇÃO

Em 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu a definição de infertilidade como a incapacidade de engravidar após 12 meses de relações sexuais regulares, sem uso de métodos contraceptivos. O número de casais com diagnóstico de infertilidade tem aumentado e poucas são as variações geográficas no que diz respeito às suas causas etiológicas (GONÇALVES, 2016). As causas anovulatórias constituem 21% de todas as causas de infertilidade nas mulheres.

As disfunções hipotalâmicas hipofisárias em grande maioria podem estar associadas a várias causas de infertilidade, podendo ser genéticas ou adquiridas (GONÇALVES, 2016). Também chamados de "mensageiros químicos do corpo", os hormônios regulam o crescimento, o desenvolvimento, controlam as funções de muitos tecidos auxiliando as funções reprodutivas e regulamentação do metabolismo.

Etimologicamente, "endocrinologia" ("endo" + "crinos" + "logos") é o estudo das secreções internas (OLIVEIRA, 2016). O sistema endócrino trabalha em conjunto com o sistema nervoso, regula e controla todas as funções de nosso organismo, como crescimento de tecidos, equilíbrio hídrico do corpo, reprodução e metabolismo de carboidratos. É formado por uma série de glândulas, chamadas de glândulas endócrinas que são responsáveis pela secreção de hormônios.

Neste sentido, um hormônio é uma substância química secretada para os líquidos corporais por uma célula ou um grupo que exerce efeito de controle fisiológico sobre outras células do organismo. Todavia, os hormônios só afetam tecidos específicos, denominados tecidos-alvo por serem os únicos a possuírem os receptores específicos que irão fixar os hormônios a fim de iniciar suas ações (OLIVEIRA, 2016). Quando a concentração sérica do hormônio alvo é a adequada, o hipotálamo e a hipófise deixam de produzir hormônios, uma vez que eles detectam que não há necessidade de estimulação.

Existem várias **glândulas endócrinas no corpo humano**, sendo as principais delas: **hipófise, tireóide, paratireóides, suprarrenais** ou adrenais, **pâncreas** e as **gônadas** (testículos e ovário). O hipotálamo é responsável pela produção de hormônios que são capazes de controlar a hipófise. O tecido adiposo também atua como glândula endócrina onde acumula uma quantidade de gordura que produz a lipina (hormônio que provoca a diminuição do apetite). A falta de estímulo gonadotrófico resulta na disfunção das gônadas, sendo verificado laboratorialmente a diminuição das concentrações séricas de gonadotrofina no qual a falta de

estímulo pode estar associada a alguma patologia ou lesão da hipófise, ou à falta do estímulo do GnRH (SANTORO, 2001).

González (2002) diz que o hipotálamo é uma parte especializada do sistema nervoso central (SNC) que se encontra situada na base do cérebro, acima e atrás do quiasma óptico, enquanto a hipófise ou pituitária está localizada diretamente abaixo do hipotálamo e que os hormônios secretados pelas células nervosas do hipotálamo são conhecidos como transdutores neuroendócrinos, pois transformam os impulsos nervosos em sinais hormonais.

Estruturalmente, a hipófise é formada pela adeno-hipófise, de estrutura glandular, e pela neuro-hipófise, com aspecto de tecido nervoso (FEBRASGO, 2010). A neuro-hipófise possui fibras nervosas amielínicas e axônios de neurônios hipotalâmicos que secretam e conduzem ocitocina e vasopressina. Enquanto a adeno-hipófise libera seus produtos na corrente sanguínea através do sistema porta-hipofisário, sendo responsável pela produção das gonadotrofinas (hormônio folículo estimulante - FSH e luteinizante (LH), prolactina (PRL), hormônio estimulante da tireoide (TSH), hormônio de crescimento (GH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (FEBRASGO, 2010).

As várias funções do organismo devem ser capazes de responder, de forma coordenada e apropriada, a diversas modificações físicas e químicas, provenientes de dentro ou de fora do organismo. O sistema nervoso e o sistema endócrino são estudados de forma separada, porém atuam de forma integrada na regulação do metabolismo do organismo. As comunicações no sistema nervoso ocorrem através dos neurotransmissores, como a noradrenalina, acetilcolina ou serotonina, que cobrem uma curta fenda sináptica existente entre os neurônios, no sistema endócrino, agem como mensageiros químicos, sendo sintetizados e armazenados nas glândulas endócrinas e liberados na corrente circulatória pelo processo exocitose (SILVA, 2010).

A secreção hormonal pode obedecer aos estímulos estabelecendo ciclos ou ritmos, tais como ritmo circadiano (diário), ultradiano (horas), circalunar (mensal). Alguns hormônios, não entram na circulação sanguínea, mas podem ir até a célula-alvo por difusão passiva. Os hormônios esteróides e tireoideanos são transportados por via sanguínea, mediante proteínas específicas.

Os mecanismos que controlam a secreção dos hormônios, estão basicamente centralizados na regulação do tipo *feedback*. Podem ser simples, os quais estão relacionados com o equilíbrio homeostático dos metabólitos, eletrólitos, fluídos biológicos (SILVA, 2010). E outros que possuem um *feedback* mais complexo, no caso, os hormônios secretados pelos órgãos efetores (esteróides sexuais, glicocorticóides, hormônios tireoideanos), possuem efeitos

negativos sobre as secreções dos hormônios tróficos hipofisários (LH, FSH, ACTH, TSH) e sobre os hormônios hipotalâmicos (GnRH, CRH, TRH).

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal controla as funções reprodutivas de homens e mulheres iniciando com a produção de hormônio liberador de gonadotrofinas pelo hipotálamo que pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário, chega à hipófise anterior e regula a síntese e liberação de duas gonadotrofinas FSH e LH. Esses hormônios atuam nos ovários e testículos e tem como papel principal regular os processos de maturação dos gametas (BARBOSA; MOTA, 2010).

O sistema hormonal feminino consiste em três hierarquias de hormônios, que são: os hormônios de liberação hipotalâmica, os hormônios liberadores de gonadotropinas (GnRH); os hormônios sexuais hipofisários anteriores que são o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) (OLIVEIRA, 2016).

As glicoproteínas, LH e FSH, regulam o desenvolvimento, crescimento, maturação pubertária, processos reprodutivos e secreção de esteroides sexuais, nas gônadas. São segregadas pelos gonadotrofos, que correspondem a 10-15% das células glandulares da adeno-hipófise. O GnRH como os demais hormônios de origem proteica, se liga aos seus receptores na membrana das gonadotrofinas e induz a liberação de LH e FSH. O LH é segregado em pulsos, com 15 minutos de aumento dos valores segregados e uma queda subsequente; os pulsos surgem com uma frequência de uma a sete horas, dependendo da fase do ciclo menstrual. A pulsatilidade na secreção do LH tem uma relação dependente da pulsação da secreção de GnRH (LOURENÇO; FORTUNATO, 2014).

O LH através do mesmo mecanismo de ação celular, atua na membrana das células intersticiais nas gônadas masculinas e femininas, regulando a síntese de hormônios andrógenos, estrógenos e progestinas, que, por retroalimentação negativa, controlam a liberação de GnRH pelo hipotálamo e do LH pela hipófise anterior (BARBOSA; MOTA, 2010).

Lourenço e Fortunato (2014) afirmam que o FSH apresenta secreção pulsátil, sincronizada com a de LH, na fase pré-ovulatório com uma amplitude menor. Como a razão plasmática FSH/LH pode variar consideravelmente, supõe-se que possa haver um fator específico de liberação de FSH, esta variação deve ser apenas à frequência e amplitude dos pulsos do GnRH ou ao *feedback* hormonal complexo das glândulas alvo.

Os fatores hipotalâmicos são secretados obedecendo a uma regulação *feedback* predominantemente negativa. Estes fatores podem exercer um efeito positivo (liberador) ou, mais comumente, negativo (inibidor) (FERREIRA, 2013). As concentrações do LH e FSH são altas ao nascimento, diminuindo em poucos meses, mantendo-se baixa até a puberdade, sendo

que no início da puberdade as concentrações desses hormônios aumentam, estimulando a produção dos hormônios sexuais.

A progesterona, outro esteroide ovariano, também modula a liberação do LH. A administração aguda provoca um aumento dos níveis plasmáticos de LH. Contudo, a administração contínua, prolongada, inibe a secreção de gonadotrofinas e níveis elevados da prolactina, produzida pelos na adeno-hipófise, também inibem a secreção de GnRH e, assim, de LH e FSH. Podendo levar à amenorreia com galactorréia (LOURENÇO; FORTUNATO, 2014).

A função reprodutiva humana depende de complexas interações entre o sistema nervoso central (SNC), hipófise, ovários, outras estruturas endócrinas e órgãos reprodutivos. Para que ocorra ciclicidade menstrual, é necessário que haja uma função ovulatória regular, o que depende, além da integridade anatômica das diversas estruturas do eixo reprodutivo, de uma sincronia entre suas ações.

Desta forma, a produção hormonal ovariana é dependente de duas estruturas distintas, atuando em diferentes fases do ciclo: o folículo, que sintetiza estrogênios a partir de precursores androgênicos (testosterona e androstenediona), na fase pré-ovulatória, e o corpo lúteo, que se forma no ponto da eclosão ovular, que fabrica estrogênios e progesterona a partir do colesterol (FEBRASGO, 2010).

Sendo que a diminuição das concentrações dos hormônios sexuais estimula a hipófise a liberar maiores quantidades de ambos os hormônios, um mecanismo de controle de retroalimentação negativa. O ciclo menstrual é regulado pela interação complexa entre os hormônios da hipófise (LH e FSH) e os hormônios sexuais ovarianos (estradiol e progesterona).

Na mulher, os principais hormônios sexuais, responsáveis pela reprodução humana é o estrogênio, encarregado de promover as características femininas na parte física, anatômica e comportamental; e a progesterona, que ao contrário do estrogênio, não exerce atividade sobre a determinação das características sexuais femininas, mas sim de preparar o útero para uma possível gestação, recebendo o óvulo e estimulando a produção de leite (TEIXEIRA, 2016).

O controle normal do ciclo menstrual reside no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. A secreção pulsátil da gonadorelina hipotalâmica (GnRH) estimula a produção hipofisária do LH e FSH. Esses hormônios, por sua vez, estimulam os ovários a produzir estrógeno e progesterona. O ciclo menstrual normal requer a manutenção da liberação pulsátil de GnRH em frequência e amplitude (PARDINI, 2001).

Pardini (2001) relata que a prática de exercícios extenuantes, particularmente corridas de longa distância, tem sido associada com vários distúrbios do ciclo menstrual, incluindo

retardo puberal, defeitos na fase lútea, anovulação e amenorreia e que a chave para compreendermos as alterações reprodutivas e no ciclo menstrual que ocorrem durante o treinamento físico parece residir no hipotálamo. O ciclo menstrual normal (regular ou eumenorreico) pode variar entre 23 a 35 dias de intervalo, com 10 a 13 ciclos por ano. Oligomenorréia representa 3 a 6 ciclos por ano com intervalos superiores há 36 dias, e amenorréia são menstruações com intervalos superiores a 90 dias. O ciclo menstrual é dividido em três fases: fase folicular, essencialmente estrogênica, ovulação e fase lútea, essencialmente progestagênica.

A insuficiência hipotalâmica congênita inclui pacientes com amenorréia primária e baixa concentração sérica de GnRH (síndrome de *Kallmann*). A presença de baixas concentrações de GnRH, associada à deficiência estrogênica, pode sugerir o diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico, com provável causa em nível hipofisário ou hipotalâmico. A insuficiência hipotalâmica adquirida está relacionada à perda excessiva de peso, às desordens do apetite (bulimia e anorexia nervosa), ao exercício físico excessivo, à desnutrição, ao uso de determinados medicamentos (anticoncepcionais hormonais, metoclopramida, metildopa, anfetaminas) e ao estresse crônico que levam à supressão da liberação dos pulsos de GnRH e ao consequente hipogonadismo (IZZU, 2008).

Assim, a função cíclica ovariana pode ser facilmente perturbada por um estresse emocional, levando à interrupção temporária das menstruações. Sabe-se, que o desejo obsessivo de engravidar pode desencadear amenorréia temporária, dificultando, ainda mais, a concepção. Entretanto, é importante considerar as diferenças individuais na resposta a um determinado evento estressor. Observaram também, a existência de vários sistemas regulatórios operando por meio de conexões nervosas, neurotransmissores e hormônios, que influenciam os mecanismos reprodutivos e sendo destacado os agentes estressores como redutores da fertilidade pelas influências que causam nos mecanismos que regulam os eventos da fase folicular do ciclo menstrual. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal induzida pelo estresse, reduziria a pulsatilidade do GnRH, privando o folículo ovariano de adequado suporte de gonadotrofinas e resultando em anovulação (MOREIRA et al, 2005).

A hiperprolactinemia é uma importante causa de infertilidade na prática clínica. Em mulheres, podem caracterizar-se por fase lútea curta, ciclos anovulatórios, oligo e amenorreia (GLEZER; BRONSTEIN, 2014). As concentrações do hormônio prolactina encontram-se fisiologicamente elevadas na gestação, no estresse, na estimulação mamária e no exercício.

Assim, a hiperprolactinemia não fisiológica tem como sintoma mais claro a galactorréia sendo a produção de leite fora do período pós-parto ou de lactação podendo ocorrer em homens,

pode também causar irregularidades do ciclo menstrual, através da interferência na secreção pulsátil de GnRH comprometendo o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Clinicamente se expressa por ciclos menstruais encurtados, anovulação com espaniomenorréia (espaço anormal entre os fluxos menstruais) e até amenorreia (ausência de menstruação entre a menarca e a menopausa). Nos casos mais severos pode haver hipogonadismo hipogonadotrófico (FEBRASGO, 2010).

A hiperprolactinemia pode causar hipogonadismo hipogonadotrófico principalmente por inibir a secreção pulsátil do GnRH, além de inibir diretamente a esteroidogênese gonadal. Os sinais e sintomas relacionados à hiperprolactinemia estão presentes tanto em estados fisiológicos, como na gestação e amamentação, como em decorrência do uso de drogas relacionadas ou mesmo de prolactinomas, que são os adenomas de hipófise mais comuns e, consequentemente, afetam mulheres jovens, em faixa etária de fertilidade. A hiperprolactinemia causa hipogonadismo, irregularidade menstrual ou amenorreia em mulheres, níveis baixos de testosterona sérica em homens e infertilidade e disfunção sexual em ambos os gêneros (GLEZER; BRONSTEIN, 2014).

O hipogonadismo hipogonadotrófico resulta da falta do estímulo gonadotrófico da hipófise, o que se traduz na disfunção das gônadas, apesar de estas manterem o seu potencial funcional. Na disfunção hipotalâmica existe déficit de libertação do hormônio libertador de GnRH, enquanto na disfunção hipofisária existe déficit de libertação de gonadotrofinas, FSH e LH, associada a patologia hipofisária (GONÇALVES, 2016).

O hipogonadismo hipogonadotrófico pode causar irregularidade menstrual e amenorreia em mulheres, disfunção sexual, infertilidade e perda de massa mineral óssea em ambos os gêneros. A galactorreia não é um sinal específico e pode estar presente em indivíduos normoprolactinêmicos (GLEZER; BRONSTEIN, 2014).

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é distúrbio no eixo neuro-endócrino reprodutor, associado a alteração morfológica ovariana e produção androgênica elevada. Sua prevalência varia entre 6 a 8% da população feminina durante o período reprodutivo (FEBRASGO, 2010).

A SOP é uma condição heterogênea caracterizada por manifestações clínicas, endócrinas e metabólicas. Trata-se da causa mais comum de distúrbio menstrual, de etiologia desconhecida que acomete as mulheres em idade reprodutiva caracterizada por anovulação crônica, infertilidade, oligomenorréia, hirsutismo, acne e seborréia.

O fato de postergar a engravidar, a obesidade ou o baixo peso, a exposição a doenças sexualmente transmissíveis e o tabagismo são exemplos claros de situações que podem

aumentar o risco de infertilidade e que devem ser evitados. Além disso, a redução da quantidade e qualidade dos óvulos também é uma causa importante para a infertilidade, sendo um processo diretamente relacionado à idade, pois os óvulos, ao contrário dos espermatozoides, não se multiplicam e se esgotam.

Outros fatores externos para a infertilidade incluem a quimioterapia, no qual ocorre a destruição e a disfunção ovariana que é considerado um efeito colateral e influencia na qualidade de vida dos pacientes. A quimioterapia citotóxica pode causar danos às gônadas femininas e a extensão e a evolução dessa destruição são dependentes da droga utilizada, da dose recebida pela paciente, do tempo de tratamento e da idade (MENDONÇA, 2014).

A disfunção ovariana após a quimioterapia tem sido descrita na literatura como a queda dos níveis de hormônios produzidos nos ovários e a perda prematura de folículos que irão resultar em menopausa precoce (MEIROW, 2000; FABRINI, VENTUROLI, 2003). Os quimioterápicos, em especial os agentes alquilantes, promovem alteração na função ovariana e que a idade, a dose e o tipo de quimioterápicos possuem relevância para esse resultado (MENDONÇA, 2014).

O impacto da qualidade de vida da mulher, em relação às doenças hormonais, não está totalmente dimensionado, mas a maioria das pesquisas aponta a influência que aspectos emocionais, físicos, alimentares, profissionais e familiares têm sobre males como ovários policísticos, endometriose e infertilidade (MENEZES, 2005).

Mulheres que sangram com intervalos menores de 21 dias podem ter ciclos anovulatórios ou um encurtamento da fase lútea por insuficiência da progesterona. As disfunções ovarianas são as principais causas de infertilidade feminina, podendo ser ocasionadas por diversos fatores que acabam impedindo o organismo de produzir óvulos saudáveis para a fecundação (PARDINI, 2001).

A adeno-hipófise contém cinco principais células secretoras, as quais podem ser diferenciadas por métodos imuno-histoquímicos, ou por características morfológicas da microscopia eletrônica. Assim, as lactotróficas secretam prolactina (PRL), as somatotróficas, GH, as tireotróficas, TSH, as corticotróficas, ACTH e beta lipoproteína e as gonadotróficas secretam o LH e FSH. Acrescente-se ainda que PRL e GH podem ser secretados por células primitivas acidófilas e ACTH, TSH, LH e FSH por células primitivas basófilas. Os adenomas manifestam-se por alterações visuais ou endócrinas e necessitam de investigações neuroftalmológica e endócrina, com dosagens hormonais basais e com testes de estímulo e supressão. A avaliação radiológica baseia-se na tomografia computadorizada (TC) com

contraste e principalmente com cortes coronais e no exame de ressonância magnética (RM), sem e com gadolínio (TELLA, HERCULANO, DELCELO, 2000).

O estudo sono-morfológico complementado pela imagem Doppler orienta o diagnóstico em 93 – 97% dos casos. No entanto, a ressonância magnética pela sua capacidade multiplanar e melhor diferenciação tecidual, permite uma maior acuidade diagnóstica, antes da confirmação histológica nas lesões indeterminadas na ecografia nas alterações fisiológicas do ovário (SANTOS; CUNHA, 2009).

Nos portadores de prolactinomas, o nível de PRL é frequentemente proporcional ao volume tumoral: 50 a 300 ng/mL nos micro e entre 200 e 5000 ng/mL nos macroprolactinomas (valores normais: 2-23 ng/mL). Entretanto, uma dissociação pode ocorrer em prolactinomas císticos e nos casos de prolactinomas gigantes com “efeito gancho” (GLEZER; BRONSTEIN, 2014).

Nos tumores hipofisários, exceto prolactinomas, bem como em outros tumores da região selar, a desconexão da haste hipofisária pode ocorrer, diminuindo o tônus inibitório dopaminérgico e podendo, portanto, causar hiperprolactinemia. Nesses casos, os níveis de PRL raramente excedem 100 ng/mL. Uma chave para o diagnóstico seria o nível de PRL sérico menor que o esperado para o volume tumoral (KARAVITAKI *et al*, 2006; BEHAN *et al*, 2013).

O diagnóstico diferencial é fundamental para direcionar o tratamento correto, uma vez que o tratamento de escolha para os prolactinomas é o medicamentoso. Nos prolactinomas gigantes, os níveis de PRL podem exceder valores de 4.000 ng/mL, o que pode ocasionar valores subestimados nos ensaios imunométricos de dois sítios, gerando um artefato laboratorial conhecido como “efeito gancho”. A diluição da PRL sérica pode prevenir esse efeito (FRIEZE; MONG; KOOPS, 2002).

Diante de um paciente com hiperprolactinemia, após a exclusão de gravidez, amamentação, causas farmacológicas, hipotireoidismo primário, insuficiências renal e hepática, a realização de ressonância magnética (RM) da região selar está indicada (BEHAN *et al*, 2013). A RM é superior à tomografia na identificação dos microprolactinomas, enquanto nos macroprolactinomas pode-se visualizar com mais detalhes a invasividade tumoral. Quando houver compressão do quiasma óptico, a avaliação neuroftalmológica deve ser realizada.

As condições dos ovários e do útero também são de suma importância serem observadas, assim como o desenvolvimento folicular, por intermédio de exames específicos, que ajudam no diagnóstico da infertilidade feminina. Alguns exames como; histerossalpingografia de contraste e a histeroscopia de diagnóstico são utilizados para diagnóstico de algumas infertilidades femininas.

O tratamento do casal infértil deve ser diferenciado e individualizado possível. Casais a serem tratados devem fazê-lo sempre levando em consideração seu diagnóstico, começando com alternativas terapêuticas mais simples e menos dispendiosas. Se a gravidez não ocorrer, o casal deve seguir um cronograma de tratamento que se tornará cada vez mais complexo e tecnológico.

Em ordem crescente de complexidade, a terapia começa com relação sexual cronometrada, seja usando drogas estimuladoras da ovulação ou não. Monitorando o crescimento folicular com ultrassonografia transvaginal, o tempo de ovulação é determinado e, assim, é possível orientar a atividade sexual no momento adequado para a concepção (IZZO; MONTELEONE; SERAFINI, 2015).

A inseminação intra-uterina (IIU) é uma forma de tratamento em que os espermatozoides são inseridos na cavidade uterina em torno da época da ovulação. IIU pode ser realizada em um ciclo natural, sem o uso de drogas, ou os ovários podem ser estimulados com anti-estrogênios orais ou gonadotrofinas. Os antiestrogênios orais são usados para estimular um ciclo, uma mulher fará um curso de comprimidos por 5 dias. Quando as gonadotrofinas são usadas para estimular um ciclo, a mulher geralmente recebe um curso de injeções diárias de fertilidade por 7 a 10 dias. A fertilização *in vitro* (FIV) envolve a fertilização de óvulos com espermatozoides fora do corpo. Em geral, é usado depois que outros tratamentos falharam. O sucesso dos ciclos de fertilização *in vitro* depende da capacidade de coletar um número adequado de ovos maduros. Isso envolve uma série de etapas separadas para estimular os ovários, assegurando ao mesmo tempo em que as chances de ovulação espontânea sejam minimizadas (ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGIST, 2013).

Para o tratamento e preservação da fertilidade em mulheres submetidas a quimioterapia existem dois tipos de práticas estabelecidas; a ooforopexia onde as mulheres têm o ovário removido do local que receberá indicados para as pacientes que receberão radioterapia e a obtenção de oócitos maduro, usada principalmente para aquelas que se submeterão à quimioterapia, para a fertilização *in vitro* e posterior criopreservação do embrião (WALLACE; ANDERSON; IRVINE, 2005).

No processo por uma busca aparente do diagnóstico da infertilidade, levam-se em consideração todas as etapas no processo de reprodução, sendo solicitada para cada uma delas exames específicos que visam afastar ou confirmar hipóteses e diagnósticos. Dentre todos os fatores de infertilidade feminina pesquisada é importante ressaltar a infertilidade por fator hormonal devido estar presente em cerca de 50% dos casos.

Há necessidade de ressaltar as principais alterações hormonais da hipófise como causa da infertilidade feminina, decorrentes da importância dos hormônios e as consequências pela descompensação destes é de suma relevância para a sociedade que cada dia mais busca “explicações” para o insucesso reprodutivo.

Considerando o aumento dos casos de infertilidade feminina relacionada com as alterações hormonais e a falta de estudos relativos sobre esse assunto, o objetivo do estudo é identificar as principais alterações hormonais e suas causas ou fatores envolvidos com a infertilidade feminina e demonstrar os principais métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis na atualidade para as disfunções.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta revisão sistemática de bibliografia foram utilizadas as bases de dados *online*s LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (MEDlarsenLINE– Literatura Internacional), *Scielo* (*Scientific Eletronic Library Online*), CAPES periódicos (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e consultas em livros no período de 2000 a 2018.

Inicialmente foi realizado um levantamento de dados de referenciais com o objetivo de produzir conhecimento referente ao sistema endócrino, produção dos hormônios e suas funções no organismo humano, como ocorrem suas alterações, identificando os métodos e processos sobre a correlação da infertilidade feminina associada a alterações hormonais adenohipofisários, referida em periódicos nacionais e internacionais, através da literatura sobre o tema.

Embora os métodos para a condução de revisões integrativas variem, existem certos padrões a serem seguidos. Para a estruturação dessa revisão, foram utilizadas as seguintes etapas: seleção das questões temáticas, estabelecimento dos critérios para a seleção de materiais, representação das características da pesquisa original, análise dos dados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão. Sendo os descritores empregados no estudo: hipófise, infertilidade hormonal, hipogonadismo hipogonadotrófico, amenorreia, disfunção hormonal.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca inicial foram considerados os títulos e os resumos dos artigos para uma seleção ampla de prováveis trabalhos de interesse sendo que, com o emprego dos descritores

apresentados nos materiais e métodos, foram encontradas 358 bibliografias de base entre artigos, revistas e livros. Com base na adequação ao tema, foram incluídos os textos que abordam as alterações hormonais hipofisárias associadas a infertilidade feminina. Assim, resultando na seleção 24 artigos entre textos nacionais e internacionais, artigos de revisão bibliográfica, artigos de pesquisa científica, monografias e livros de endocrinologia, bioquímica, embriologia, reprodução humana e metodologia científica entre o período de 2000 à 2018 em periódicos como Scielo, CAPES, LILACS e MEDLINE. Como critérios de exclusão os temas cujo objetivo não se encontra alinhado à proposta do trabalho.

A prevalência da infertilidade feminina associada às alterações hormonais tem crescido gradativamente nos últimos anos não só no Brasil, mas no mundo. Alterações comumente encontradas incluem: alterações no nível de prolactina, hipogonadismo hipogonadotrófico, amenorreia, síndrome dos ovários policísticos e falência ovariana prematura, além dos casos mais raros como adenomas e prolactinomas.

O **Quadro 1** mostra as principais alterações hormonais associadas a infertilidade feminina. Segundo os estudos apresentados, as maiores causas da infertilidade por hormônios estão associadas às disfunções das glândulas do hipotálamo e hipófise que são responsáveis por sintetizar e secretar hormônios cujas funções estão associadas a regulação de órgãos e tecidos.

QUADRO 1. PRINCIPAIS AUTORES NA TEMATICA: A INFERTILIDADE FEMININA COM A DISFUNÇÃO HORMONAL

| AUTOR (ANO) | OBJETIVO | METODOLOGIA | RESULTADOS |
|-----------------------|---|--|--|
| PARIDINI (2001) | Evidenciar o exercício como modulador da reprodução humana e a prevalência da disfunção menstrual da mulher atleta comparada à população geral. | Revisão bibliográfica no qual retrata os efeitos fisiológicos do treinamento físico no sistema endócrino e minudência informações clínicas a respeito dos distúrbios hormonais particulares da mulher atleta. | O excesso de exercícios tem sido associado com distúrbios do ciclo menstrual, incluindo retardo puberal, defeitos na fase lútea, anovulação e amenorréia. |
| MOREIRA et al. (2015) | Articular a relação do estresse sobre a função reprodutiva, considerando que a infertilidade pode ter causas psicológicas. | Revisão bibliográfica que discorre os mecanismos biológicos relacionados ou desencadeados pelo estresse possa alterar a função reprodutiva. | Eventos estressores afetam o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano através de mecanismos biológicos, tendo consequentemente alterações do ciclo menstrual observadas em mulheres submetidas a impactos emocionais. |
| GONÇALVES (2016) | Discorre sobre mulheres que apresentam alterações hipofisárias tendo disfunções em seu potencial de fertilidade. | Revisão bibliográfica explanada com caso clínico de uma mulher com disfunção ovariana associada à ablação da função hipofisária na Unidade de Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Lisboa Norte – HSM em janeiro de 2014. | O Hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) resulta da falta do estímulo gonadotrófico da hipófise, o que se traduz na disfunção das gônadas. |

| | | | |
|-----------------|--|--|---|
| MENDONÇA (2014) | Retratar sobre as repercussões do tratamento quimioterápico sobre a função ovariana. | Revisão bibliográfica que acerca de recursos propedêuticos que podem ser utilizados na avaliação da função ovariana. | A destruição e a disfunção ovariana são efeitos colaterais importantes do tratamento quimioterápico curativo sendo causador de danos às gônadas femininas e a extensão evolutiva dessa destruição depende da droga utilizada. |
|-----------------|--|--|---|

De acordo com a OMS, a infertilidade tem afetado cerca de 50 a 80 milhões de pessoas no mundo e no Brasil o número chega a cerca de 8 milhões. Parte dos casos o estado nutricional inadequado e a manutenção de hábitos não saudáveis têm grande interferência na redução da capacidade reprodutiva de homens e mulheres em idade fértil, além de fatores como a introdução medicamentosa, distúrbios hormonais e fatores manifestos por tratamentos de enfermidades e atividades físicas exorbitantes.

Distúrbios da hipófise se caracterizam por excesso ou deficiência de hormônios produzidos pela glândula hipófise seja por forma natural ou de forma adquirida. As disfunções hormonais são responsáveis por muitos casos de infertilidade e também é através da análise de dosagens hormonais que identificamos os **casos de infertilidade relacionados com a ovulação**.

Além desse bloqueio “externo” do ovário, vários distúrbios hormonais contribuem para difusão ovulatória no organismo, como a carência de hormônios ou o excesso dos mesmos, como disfunções de prolactina, androgênios ou das hormonas tireóideas (doença da tireóide). Nos casos mais graves pode ocorrer insuficiência ovariana prematura, situação em que o ovário para de produzir folículos.

Para os diversos tipos de avaliações, sinais e sintomas dos distúrbios hormonais é necessária, entretanto, uma dissociação entre essas disfunções relacionada com a infertilidade sendo salientadas as formas de diagnóstico acessível em laboratórios e principalmente na saúde pública.

Os exames usados para o diagnóstico dos distúrbios da hipófise são feitos para detectar produção excessiva ou insuficiente de hormônio que é fundamental para determinar a causa e avaliar a gravidade do problema. Os exames podem integrar a medida dos hormônios produzidos na hipófise e dos hormônios das glândulas estimuladas, como suprarrenais, tireoide, ovários e testículos.

Desta forma, os exames podem ser pedidos para confirmar um diagnóstico ou para monitorar a evolução e a resposta ao tratamento de um distúrbio. Em alguns casos, é necessária

a monitoração em longo prazo. O **Quadro 2**, apresenta os principais métodos diagnósticos referidos na literatura.

A reprodução humana envolve a interação entre vários hormônios e órgãos sendo controlada pelo hipotálamo. Tanto nas mulheres como nos homens, o hipotálamo secreta hormônios, denominados fatores de liberação, que chegam à hipófise. As disfunções hormonais são responsáveis por muitos casos de infertilidade e também é através da análise de dosagens hormonais que identificamos os **casos de infertilidade relacionados com a ovulação**.

QUADRO 2. PRINCIPAIS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

| AUTOR (ANO) | OBJETIVO | METODOLOGIA | RESULTADOS |
|--|---|--|--|
| TELLA; HERCULADO; DELCELO (2000). | Relatar sobre os adenomas hipofisários e suas alterações endócrinas e métodos diagnósticos para as disfunções. | Revisão bibliográfica ilustrada com caso clínico de 76 pacientes com adenomas hipofisários no Serviço de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), Hospital Professor Edmundo Vasconcelos (SP) e Hospital Samaritano (SP). | Relata que para as alterações dos seguintes hormônios: PRL, GH, ACTH, TSH, LH, FSH e subunidade alfa utiliza-se o método de imuno-histoquímica. |
| SANTOS; CUNHA (2009). | Rever os aspectos clínicos, ecográficos e em ressonância magnética da fisiologia e patologia benigna do ovário com correlação anátomo-patológica. | Revisão bibliográfica sobre aspectos radiológicos das alterações fisiológicas e da patologia ovariana. | O estudo sono-morfológico complementado pela imagem Doppler orienta o diagnóstico em 93 – 97% dos casos de alterações ovarianas. No entanto, a ressonância magnética permite uma maior acuidade diagnóstica. |

As determinações dos níveis de prolactina devem ser feitas durante a avaliação inicial das pacientes que parecem ser anovulatórias. Os níveis de prolactina elevados exercem um efeito de *feedback* negativo sobre o hipotálamo, impedindo a liberação pulsátil do hormônio liberador de GnRH que, por sua vez, previne a secreção de FSH e de LH resultando na ausência de desenvolvimento folicular e ovulação.

A escolha do tratamento dependerá do quadro clínico e laboratorial (**Quadro 3**). Assim, o objetivo do tratamento é reduzir a concentração de hormônios específicos das alterações para atenuar seus efeitos no organismo. Em conjunto com a terapia médica, a modificação do estilo de vida, com adaptação da dieta e a prática de exercícios físicos, se necessário.

O anticoncepcional também pode ser usado em técnicas de reprodução assistida com o objetivo de corrigir disfunções hormonais antes da fertilização *in vitro* (FIV). As pacientes

fazem o tratamento com a pílula antes da hiperestimulação ovariana para produzir os folículos e então realizar a coleta de óvulos no processo da FIV.

QUADRO 3. PRINCIPAIS MEIOS DE TRATAMENTOS UTILIZADOS

| AUTOR (ANO) | OBJETIVO | METODOLOGIA | RESULTADOS |
|--|---|---|--|
| IZZO; MONTELEONE; SERAFINI (2015). | Revisar os aspectos mais importantes, de forma sucinta, quanto à incidência, etiologia e opções de tratamento disponíveis aos casais inférteis. | Revisão bibliográfica onde avaliou o progresso do diagnóstico e tratamento da infertilidade levando ao desenvolvimento de técnicas de reprodução assistida. | Relata que a relação sexual cronometrada seja usando drogas estimuladoras da ovulação monitorando o crescimento folicular com ultrassonografia transvaginal |
| ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGIS T (2013). | Relatar a eficácia da inseminação intrauterina (IIU) em pessoas com infertilidade inexplicada. | Revisão de casos clínicos randomizado da diretriz clínica do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE). | A inseminação intrauterina (IIU) é uma forma de tratamento em que pode ser realizada em um ciclo natural, sem o uso de drogas, ou os ovários podem ser estimulados com anti-estrogênios orais ou gonadotrofinas. |
| ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGIS T (2013) | Relatar a utilização da Fertilização <i>In Vitro</i> (FIV) como um método de tratamento em pacientes sem sucesso reprodutivo em outros tratamentos. | Revisão de casos clínicos randomizado da diretriz clínica do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (NICE). | A fertilização <i>in vitro</i> (FIV) envolve a fertilização de óvulos com espermatozoides fora do corpo sendo mais utilizada depois que outros tratamentos falharam. |

A incidência da infertilidade tem aumentado no decorrer das últimas quatro décadas o que se tem atribuído, em grande parte, às mudanças sociais e culturais associadas à gestação cada vez mais tardia. Ainda assim, cerca de 10% de todas as causas de infertilidade feminina permanecem desconhecidas. Com isso, vem ocorrendo um aumento nos estudos acerca do impacto da vida moderna nas possíveis causas de infertilidade. Porém, pouco se tem reportado sobre a sua possível relação com disfunções hormonais.

Cerca de 15% dos casais que tentam engravidar são inférteis, ou seja, não conseguem por pelo menos um ano de tentativa. Há diversas causas para dificuldade em engravidar, desde disfunções de ovulação, alterações nas trompas uterinas, no útero, endometriose, baixa qualidade do óvulo e baixa qualidade do sêmen, entre outros.

A infertilidade podendo ocorrer devido a fatores hormonais ou anatômicos tem se tornado comum e atinge em média um em cada seis casais. Por isso, é fundamental que homens e mulheres passem a controlar o peso, manter uma dieta saudável e praticar uma atividade física de forma moderada, além de dormir bem e evitar o excesso de álcool e stress, sendo que nos

últimos anos o crescimento de portadoras de disfunções da tireóide tem acarretado uma quantidade mensurável do insucesso reprodutivo feminino.

De acordo com o levantamento de dados realizado neste trabalho, será necessário um desenvolvimento maior em estudos que correlacionam a infertilidade com as alterações hormonais, assim como uma ampliação nas formas diagnósticas desses distúrbios, principalmente na triagem clínica, onde devem ser salientadas as pacientes com o insucesso reprodutivo que os distúrbios hormonais são um dos principais e mais comum processo de infertilidade.

Devemos, entretanto, ressaltar que embora os resultados na literatura sejam ainda incipientes, a contribuição tácita sobre esse assunto, relega um aconselhamento inicial e fundamental na abordagem da mulher infértil sobre as inúmeras alterações que tenham como resultado final a infertilidade de forma reversível ou não reversível, expressando as melhores medidas preventivas, diagnóstica e de tratamento para alteração.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que, é necessário um avanço do conhecimento da relação das alterações hormonais com a infertilidade feminina. Consequentemente, este avanço permitirá o desenvolvimento de ações preventivas dentro da saúde, onde serão estimulados estudos neste campo, já que é escassa e quase limitada quantidade de estudos que apresentam essa interação. É importante o melhor entendimento da fisiopatologia dos danos que os transtornos hormonais causam sobre o organismo feminino, a fim de descobrir potenciais agentes inibitórios desses danos.

Deve-se enfatizar também o papel do médico no conhecimento das implicações que envolvem a infertilidade com os hormônios de forma fisiológica sendo de fatores internos e externos em pacientes do sexo feminino e masculino, e seu dever em informar as pacientes em torná-las conscientes das consequências que seus hábitos podem acarretar em sua vida reprodutiva. E, dessa forma, propor os métodos diagnósticos e preventivos da fertilidade ou da função reprodutiva.

Sendo assim, por não termos indicadores para mulheres cujas chances da infertilidade por descompensação hormonal serem tão comuns e desconhecidas de forma leiga, serão necessárias mais estudos a fim de melhorar o conhecimento da correlação entre os hormônios e a infertilidade para novas formas de diagnósticos e tratamentos mais precisos serem desenvolvidos, até mesmo para que não se justifique submetê-las a tratamento, tendo um

diagnóstico precoce e trazendo a inclusão direta em programa de alta complexidade adequada para averiguação das alterações.

REFERÊNCIAS

BARBOZA, C. A. G; MOTA, M. T. S. **Reprodução Humana**. EDUFRN – Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2º Ed, Natal, 2010.

BEHAN, L. A; O’SULLIVAN, E. P; GLYNN, N; WOODS, C; CROWLEY, R. K; TUN, T.K et al. **Serum prolactin concentration at presentation of nonfunctioning pituitary macroadenomas**. *J Endocrinol Invest*. 2013;36 (7):508-14.

FABBRI, R.; VENTUROLI, S; D’ENRRICO, U. IANNASCOLI, C. GABUSI, E. VALERI, B. GRIGIONI, W. F. **Ovarian tissue banking and fertility preservation in cancer patients: histological and immunohistochemical evaluation**. *Gynecologic Oncology*, 89: 259-266, 2003.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRICIA – FEBRASGO - **Manual de orientação ginecologia endócrina**. 2010. Disponível em: <<http://professor.pucgoias.edu.br/SiteDocente/admin/arquivosUpload/13162/material/GINECOLOGIA%20END%20C3%93CRINA%20-%20FEBRASGO%202010.pdf>>. Acesso em: 19 de outubro 2018.

FERREIRA, T. Z. **Mecanismo de ação hormonal**. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wpcontent/uploads/2013/10/a%C3%A7ao_hormoniosTamara.pdf>. Acesso em: 10 de out. 2018.

FRIEZE, T. W; MONG, D. P; KOOPS, M. K. **“Hookeffect” in prolactinomas: case report and review of literature**. *Endocr Pract*. 2002;8(4):296- 303.

GLEZER, A.; BRONSTEIN, M. D. **Prolactinoma**. SciELO Public Health, São Paulo, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000200118&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 17 outubro 2018.

GONÇALVES, J. A. L. **Indução da Ovulação em Mulheres com Hipogonadismo Hipogonatrófico: Revisão acerca de um caso clínico**. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016. Disponível em: <<http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/27421/1/JoanaALGoncalves.pdf>>. Acesso em: 17 outubro 2018.

GONZÁLEZ, F. H. D. **Introdução a Endocrinologia**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2017/05/endocrino_rep_vet.pdf>. Acesso em: 19 de outubro 2018.

IZZO, C. R. **Infertilidade de causa hormonal para ginecologista**. ECRH – Educação Continuada em Reprodução Humana. São Paulo, 2008. Disponível em: <<https://www.sbrh.org.br/boletins/634f88ff3e67fdc11f541ca5e8c88419.pdf>>. Acesso em: 21 de outubro 2018.

IZZO, C. R; MONTELEONE, P. A. A; SERAFINI, P. **Human reproduction: current status**. *Revista Associada Medicina Brasileira*, São Paulo, v. 61, n. 6, p. 557-559,

2015. Disponível em < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302015000600557&lng=en&nrm=iso >. Acesso em 21 de janeiro de 2019.

KARAVITAKI, N; THANABALASINGHAN, G; SHORE, H. C; TRIFANESCU, R; ANSORGE, O; MESTON, N et al. **Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma.** Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(4):524-9.

LOURENÇO, A. P; FORTUNATO, J. S. **Sistema Hipotálamo-Hipofisário.** Universidade Federal de Fluminense, Niterói – Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <<http://www.webquest.uff.br/downloads/HipotHipoHise.htm>>. Acesso em: 21 de outubro de 2018.

MEIROW, D. **Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients.** Molecular and Cellular Endocrinology, 169: 123-31, 2000.

MENDONÇA, M. **Repercussões do tratamento quimioterápico sobre a função ovariana.** Revista Brasileira de Medicina, São Paulo, 2014. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n2/a4203.pdf>>. Acesso em: 14 de fevereiro de 2019.

MENEZES, A. **Mais vinculação de peso e má qualidade de vida a hormonais.** Cienc. Culto. São Paulo, v. 57, n. 1, p. 15-16, março de 2005. Disponível em <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252005000100008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 de janeiro de 2019.

MOREIRA, S. N. T; LIMA, J. G; SOUSA, M. B. C; AZEVEDO, G. D. **Estresse e Função reprodutiva feminina.** SciELO Public Health. Recife, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v5n1/a15v05n1.pdf> >. Acesso em: 17 out. 2018.

OLIVEIRA, J. G. **Fisiologia Básica.** INTA – Instituto Superior de Teologia Aplicada. 1º Ed. Sobral, 2016. Disponível em: <<http://md.intaead.com.br/geral/fisiologiabasica/pdf/Fisiologia-basica.pdf>> Acesso em: 20 de out 2018

PARDINI, D.P. **Alterações Hormonais da Mulher Atleta.** SciELO Public Health, São Paulo, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000400006>. Acesso em: 17 out. 2018.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. **Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems.** London, 2013. Disponível em: www.rcog.org.uk. Acesso em: 21 de Janeiro de 2019.

SANTORO, N. **Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea.** J Clin Endocrinol Metab. 96(11): 3281–3288. 2001.

SANTOS, P; CUNHA, T. M. **A Ecografia e a Ressonância Magnética nas Alterações Fisiológicas e Benignas do Ovário.** Acta Radiológica Portuguesa, Vol.XXI, nº 81, pág. 27-35, Jan.-Mar., 2009. Disponível em: <<https://www.sprmn.pt/arp/pdfs/ARP81/t3.pdf>>. Acesso em: 17 de Janeiro de 219,

SILVA, C. A. B. **Mecanismo de ação hormonal.** Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010. Disponível

em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/hormonios_brigoni.pdf>. Acesso em: 10 de out. 2018.

TEIXEIRA, A. D. **Distúrbios Hormonais e a infertilidade**. Revista Sempre Materna, São Luiz – MA, 2016, Disponível em: <<http://www.semprematerna.com.br/disturbios-hormonais-e-a-infertilidade-feminina/>>. Acesso em: 17 out. 2018.

TELLA, O. I. J; HERCULANO, M. A; DELCELO, R. **Adenomas Hipofisário: Relação entre invasidade e índice proliferativo tumoral**. Arq Neuropsiquiatr, 58(4): 1055-1063 São Paulo, 2000.

WALLACE, W.H; ANDERSON, R.A; IRVINE, D.S. **Fertility preservation for young patients with cancer: WhoOKATY is at risk and what can be offered?** Lancet Oncology, 6: 209-18, New York, 2005.

¹ Discente do curso de Biomedicina, Faculdade Unigran Capital, Campo Grande – MS, Brasil.

² Docente do curso de Biomedicina, Faculdade Unigran Capital, Campo Grande – MS, Brasil.