

João Sabino Lahorgue da Cunha Filho

**AVALIAÇÃO DA FASE FOLICULAR PRECOCE E DA FUNÇÃO
LÚTEA EM PACIENTES INFÉRTEIS COM ENDOMETRIOSE
MÍNIMA E LEVE**

**Dissertação apresentada à Universidade
Federal do Rio Grande do Sul -Faculdade
de Medicina, para a obtenção de Título de
Mestre em Medicina.**

Porto Alegre

1998

C972a Cunha Filho, João Sabino Lahorgue da

Avaliação da fase folicular precoce e da função lútea em pacientes inférteis com endometriose mínima e leve / João Sabino Lahorgue da Cunha Filho ; orient. Jorge Luiz Gross, co-orient. Eduardo Pandolfi Passos. - Porto Alegre : UFRGS, 1998.

92 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica.

1. Endometriose. 2. Infertilidade feminina. 3. Fase folicular. 4. Fase lútea. I. Gross, Jorge Luiz. II. Passos, Eduardo Pandolfi. III. Título.

C.D.D. 618.1

C.D.U. 618.1

Catálogo na fonte: Biblioteca FAMED/HCPA

05907444

MED
T

WA100 C972a 1998

[000601729] Cunha Filho, João Sabino Lahorgue.
Avaliação da fase folicular precoce e da função
lútea em pacientes inférteis com endometriose
mínima e leve. 1998. 92 f.

João Sabino Lahorgue da Cunha Filho

Biblioteca
FAMED/HCPA

**AVALIAÇÃO DA FASE FOLICULAR PRECOCE E DA FUNÇÃO
LÚTEA EM PACIENTES INFÉRTEIS COM ENDOMETRIOSE
MÍNIMA E LEVE**

**Dissertação apresentada à Universidade
Federal do Rio Grande do Sul -Faculdade
de Medicina, para a obtenção de Título de
Mestre em Medicina.**

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Co-Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Ellis D'Arrigo Busnello

Dedico este trabalho

Porto Alegre

1998

Biblioteca
FAMED/HCPA

ao meu pai, mãe e irmão

por **Dedico este trabalho**

AGRADECIMENTOS

Desjo agradecer a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho e, em particular:

o professor e amigo Eduardo P. Passos, pelo estímulo, correção, paciência e privilégio de trabalhar ao seu lado;

o Prof. Jorge Luiz Gross, por acreditar em meu trabalho e excepcional orientação;

Dra. Nadiane Lemos, pela paciência e trabalho, sem o qual seria impossível a realização desta pesquisa;

o Prof. Fernando Freitas, pelas oportunidades e apoio;

o Prof. José Geraldo L. Ramos, pela iniciação científica e exemplo profissional;

o Prof. Sérgio Mattos-Costa, por constante estímulo a minha formação;

Dra. Amélia Passos pelo apoio;

os Biólogos Jesus, Priscilla e Lígia, pela eficiente contribuição;

o Prof. Jairo Oliveira por ajudar na estocagem do material;

e acadêmicas Ivone Lage, Márcia Edelweiss e Melissa Castilho, pela eficiente ajuda e cooperação;

os residentes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Municipal de Curitiba, ao meu pai, mãe e irmão

em Curitiba, pela constante colaboração e auxílio;

por me ensinarem a amar.

Profra. Maria do Herto Soares Motta, pela correção ortográfica e gramatical;

estatística Luciana Benoldi Nucci, pela análise e correção dos dados.

AGRADECIMENTOS

Desejo agradecer a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a execução deste trabalho e, em particular:

- ao professor e amigo Eduardo P. Passos, pelo estímulo, correção, parceria e privilégio de trabalhar ao seu lado;
- ao Prof. Jorge Luiz Gross, por acreditar em nosso trabalho e excepcional orientação;
- à Dra. Nadiane Lemos, pela paciência e trabalho, sem o qual seria impossível a realização desta pesquisa;
- ao Prof. Fernando Freitas, pelas oportunidades e apoio;
- ao Prof. José Geraldo L Ramos, pela iniciação científica e exemplo profissional;
- ao Prof. Sérgio Martins-Costa, por constante estímulo a minha formação;
- à Dra. Andrea Facin pelo apoio;
- aos Bioquímicos Jesus, Francisco e Lígia, pela eficiente contribuição;
- ao Prof. Jarbas Oliveira pelo auxílio na estocagem do material;
- às acadêmicas Suzana Lago, Márcia Edelweiss e Melissa Castillos, pela eficiente ajuda e cooperação.
- aos residentes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela constante colaboração e auxílio;
- à Profa. Maria do Horto Soares Motta, pela correção ortográfica e gramatical.
- à estatística Luciana Bertoldi Nucci, pela análise e correção dos dados.

LISTA DE ABREVIATURAS

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS	08
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	09
1 - INTRODUÇÃO	11
Aspectos gerais	12
Aspectos hormonais	13
Endometriose e hiperprolactinemia	18
Endometriose e insuficiência lútea	20
2 - OBJETIVOS	24
3 - MATERIAL E MÉTODOS	26
Delineamento experimental	27
Pacientes	27
Laparoscopia	28
Biópsia de endométrio	29
Avaliação hormonal	30
Análise estatística	34
4 - RESULTADOS	35
5 - DISCUSSÃO	55
6 - CONCLUSÕES	71
7 - RESUMO	73
8 - SUMMARY	76
ANEXOS	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

LISTA DE ABREVIATURAS

Figura 1	Reação de quimioluminescência	33
Tabela 1	Características clínicas das pacientes, mediana e IC 95%	39
°C	graus Celsius	
Tabela 2	Médias de TSH nos cinco primeiros meses do ciclo, mediana e IC 95%	40
IMC	índice de massa corporal	
m ²	metroquadrado	41
ml	mililitro	
Tabela 4	Médias de estradiol nos cinco primeiros meses do ciclo, mediana e IC 95%	42
mUI	miliUnidades internacionais	
µl	microlitro	43
µUI	microUnidades internacionais	
Tabela 5	Médias de TSH nos cinco primeiros meses do ciclo, mediana e IC 95%	44
ng	nanograma	
Tabela 6	Médias de prolactina nos cinco primeiros meses do ciclo, mediana e IC 95%	45
pg	picograma	
rpm	rotações por minuto	
kg	quilograma	46
Figura 3	Presença de hiperprolactinemia nos três grupos	47
Tabela 8	Comparação das medidas de prolactina entre as pacientes com e sem endometriose, mediana e IC 95%	48
Figura 4	Distribuição das medidas de prolactina (ng/ml) com suas medianas, nas pacientes com e sem endometriose	49
Tabela 9	Avaliação da biópsia de endométrio nos três grupos	50

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1	Reação de quimioluminescência.	33
Tabela 1	Características clínicas das pacientes, mediana e IC 95%.	39
Tabela 2	Medidas de <i>FSH</i> nos cinco primeiros dias do ciclo, mediana e IC 95%.	40
Tabela 3	Medidas de <i>LH</i> nos cinco primeiros dias do ciclo, mediana e IC 95%.	41
Tabela 4	Medidas de estradiol nos cinco primeiros dias do ciclo, mediana e IC 95%.	42
Figura 2	Distribuição das medidas de estradiol (ng/ml), com as respectivas medianas, nos três grupos.	43
Tabela 5	Medidas de <i>TSH</i> nos cinco primeiros dias do ciclo, mediana e IC 95%.	44
Tabela 6	Medidas da prolactina nos cinco primeiros dias do ciclo, mediana e IC 95%.	45
Tabela 7	Prevalência de hiperprolactinemia (<i>PRL</i> > 20 ng/ml) nos três grupos.	46
Figura 3	Prevalência de hiperprolactinemia nos três grupos.	47
Tabela 8	Comparação das medidas de prolactina entre as pacientes com e sem endometriose, mediana e IC 95%.	48
Figura 4	Distribuição das medidas de prolactina (ng/ml), com suas medianas, nas pacientes com e sem endometriose.	49
Tabela 9	Avaliação da biópsia de endométrio nos três grupos.	50

Figura 5	Prevalência de insuficiência lútea, diagnosticada pela de biópsia de endométrio, nos três grupos.	51
Tabela 10	Classificação da fase lútea, conforme progesterona total, nos três grupos.	52
Figura 6	Prevalência de insuficiência lútea, diagnosticada pela soma das três medidas de progesterona, nos três grupos.	53
Tabela 11	Comparação das medidas de prolactina entre as pacientes com e sem insuficiência lútea, mediana e IC 95%.	54

I-INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Aspectos gerais

A endometriose foi descrita pela primeira vez em 1860 por Rokitansky. Em 1927, SAMPSON foi o primeiro a caracterizar a endometriose como uma entidade patológica responsável por alterações na vida feminina. Esta afecção foi definida como a presença de tecido glandular e estromal endometrial fora da cavidade uterina (OLIVE & SCHWARTZ, 1993; KONINCKX, 1994; NISOLLE & DONNEZ, 1997).

Estima-se que cerca de 10% a 15% da população feminina apresenta esta doença (MUSE & WILSON, 1982; HANCROFT, WILLIAMS, ELSTEIN, 1989; OLIVE & SCHWARTZ, 1993). É frequente a associação entre endometriose e infertilidade, estima-se que cerca de sessenta por cento das pacientes com endometriose apresentem infertilidade associada (KISTNER, 1975; OLIVE & SCHWARTZ, 1993; HANCROFT, WILLIAMS, ELSTEIN, 1989; KONINCKX, 1994).

No Serviço de Ginecologia e Obstetrias do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, endometriose foi o principal achado laparoscópico em pacientes com dor pélvica e o segundo diagnóstico entre as com infertilidade (PALMA DIAS et al., 1995).

INTRODUÇÃO

Aspectos gerais

A endometriose foi descrita pela primeira vez em 1860 por Rokitansky. Em 1927, SAMPSON foi o primeiro a caracterizar a endometriose como uma entidade patológica responsável por alterações na pelve feminina. Esta afecção foi definida como a presença de tecido glandular e estroma endometriais fora da cavidade uterina (OLIVE & SCHWARTZ, 1993; KONINCKX, 1994; NISOLLE & DONNEZ, 1997).

Estima-se que cerca de 10% a 15% da população feminina apresente esta doença (MUSE & WILSON, 1982; BANCROFT, WILLIAMS, ELSTEIN, 1989; OLIVE & SCHWARTZ, 1993). É freqüente a associação entre endometriose e infertilidade, estima-se que trinta a sessenta por cento das pacientes com endometriose apresentam infertilidade associada (KISTNER, 1975; OLIVE & SCHWARTZ, 1993; BANCROFT, WILLIAMS, ELSTEIN, 1989; KONINCKX, 1994).

No Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, endometriose foi o principal achado laparoscópico em pacientes com dor pélvica e o segundo diagnóstico entre as com infertilidade (PALMA DIAS et al., 1995).

Pacientes com infertilidade e endometriose moderada ou severa, segundo a *American Society for Reproductive Medicine*, apresentam um substrato anatômico para sua incapacidade de gestar. Para a etiologia da infertilidade de pacientes com endometriose mínima ou leve são propostos vários mecanismos, não se tendo, até o momento, uma definição clara a respeito (MUSE & WILSON, 1982; OLIVE & HANEY, 1986; CANDIANI et al., 1991; INOUE et al., 1992; OLIVE & SCHWARTZ, 1993; SHAW et al., 1995; SPEROFF et al., 1994).

Aspectos hormonais

SOULES et al., (1976) em trabalho retrospectivo, associaram endometriose com anovulação em 17% das 350 pacientes avaliadas mediante um escore obtido de suas anamneses.

BROSENS, KONINCKX, CORVELEYN (1978) estudaram alguns aspectos hormonais das pacientes com endometriose, observando que elas tinham a segunda fase do ciclo menor em relação ao grupo controle e a secreção de progesterona dava-se dois dias após a secreção máxima do hormônio luteinizante (*LH*). Em cerca de 25% das pacientes com endometriose a biópsia de endométrio foi fora de fase e em apenas 21% delas a identificação do estigma ovulatório foi feita por ocasião da laparoscopia, contra 94% do grupo controle. Os autores concluíram que as pacientes com endometriose apresentam alterações da secreção de progesterona com provável

anormalidade ovulatória. As medidas de progesterona total, estradiol e *LH* não foram diferentes entre os grupos.

Já outros autores, como KONINCKX et al. (1980), consideram que as alterações do meio ambiente peritoneal nas mulheres com endometriose é um fenômeno primário, e os implantes de endométrio ectópico seriam secundários a uma secreção anômala de esteróides peritoneais.

DMOWSKI, RAO, SCOMMEGNA (1980) observaram presença do estigma ovulatório em 33% das pacientes com infertilidade e endometriose, não havendo diferença em relação às com infertilidade de origem tuboperitoneal ou masculina. Os autores julgam que pode haver uma alteração hormonal nas pacientes com endometriose, porém a síndrome do folículo não roto provavelmente não esteja implicada na infertilidade dessas pacientes. Mais recentemente, MIO et al. (1992) estudaram a presença do folículo luteinizado não roto em pacientes com e sem endometriose. A prevalência deste achado foi significativamente superior no grupo de pacientes com endometriose (25%/ciclo) comparativamente com aquelas sem a doença (7%/ciclo). MOON et al. (1993), em um modelo experimental com ratas, atestaram crescimento folicular alterado com uma prevalência maior de folículo luteinizado não roto nas ratas do grupo com endometriose. Segundo os autores, estes achados indicariam que pacientes com infertilidade e endometriose poderiam ter uma foliculogênese alterada com distúrbios das fases folicular e lútea.

MUSE & SCHARTZ (1982), HANEY (1993) e, posteriormente, RODRIGUES DE LIMA, FREITAS, ZAMITH (1995) destacaram a associação entre endometriose e anovulação, galactorréia, síndrome do folículo não roto, secreção anômala de prolactina (*PRL*) após teste com o hormônio liberador da tireotrofina (*TRH*) e insuficiência lútea. Todas estas alterações poderiam ser secundárias à endometriose ou, simplesmente, à hiperprolactinemia.

CHEENSMAN et al. (1982) investigaram a secreção hormonal de pacientes com endometriose e concluíram que esse grupo de pacientes apresenta uma secreção de *LH* anômala com dois picos e uma liberação de progesterona apenas após o 2º pico, criando um ambiente pobre desse hormônio no início da fase lútea, o que a torna mais curta. Um ano mais tarde, CHEENSMAN et al. (1983) estudaram a medida de pregnanediol urinário (metabólico mais importante da progesterona) e a função lútea das pacientes com e sem endometriose. A insuficiência lútea foi diagnosticada em 66% das pacientes com infertilidade e endometriose e 18% no grupo de mulheres com infertilidade de causa desconhecida ($p < 0,05$). A fase lútea das pacientes com endometriose era mais curta se comparada à do grupo controle, porém a secreção de progesterona não se mostrou significativamente diferente.

WILLIAMS, OAK, ELSTEIN (1986) pesquisaram a secreção de progesterona, *LH*, *FSH* e estradiol em pacientes com infertilidade e endometriose mínima e em um grupo controle fértil sem endometriose. Não houve diferença nas secreções de *LH*, *FSH* ou estradiol, porém a secreção de progesterona foi inferior nas pacientes com

infertilidade e endometriose. Corroborando os achados destes últimos autores, TUMMON et al. (1988) consideram que alterações na secreção de estradiol e progesterona no meio da fase lútea e pico de *LH* em mulheres com infertilidade e endometriose mínima possam ser algumas das anormalidades hormonais encontradas nessas pacientes. Achados descritos anteriormente por KONINCKX & BRONSENS (1977).

RÖMBERG, KAUPPILA, RAJANIEMI (1984) encontraram uma concentração de receptores de *LH* no ovário de pacientes com endometriose inferior se comparada à do grupo controle (mulheres sem endometriose). Os autores argumentam que esse achado poderia explicar uma série de alterações hormonais apresentada por pacientes com infertilidade e endometriose. DMOWSKI et al. (1986), estudando ciclos de pacientes com endometriose leve ou mínima antes da indução da ovulação, constataram alguma disfunção ovulatória em 9% das pacientes inférteis com concentração de estradiol pré-ovulatória e progesterona na fase lútea menor em relação ao grupo de pacientes com endometriose que engravidaram. Contudo, MATORRAS et al. (1995) não verificaram diferença significativa na prevalência de insuficiência lútea em pacientes com infertilidade e endometriose (16,1%) comparadas com pacientes inférteis de diversas causas (16,7%). Não foram diferentes, também, as medidas de progesterona e prolactina entre os grupos.

BANCROFT, WILLIAMS, ELSTEIN (1992) estudaram pacientes com endometriose mínima ou leve e relataram que 82% de seus ciclos apresentavam alguma

alteração de secreção hormonal. Em 50% das pacientes a secreção de *LH* mostrou-se alterada e, em 36%, a secreção de progesterona deu-se de forma menor durante a fase lútea. Concluem os autores que existe uma associação entre endometriose mínima e leve e alterações do eixo hipófise-ovário.

BARRY-KINSELLA et al. (1993) analisaram a secreção de esteróides na segunda fase do ciclo em pacientes inférteis com e sem endometriose. Não houve diferença na mensuração sérica de estradiol e de progesterona ou na relação desses hormônios, porém ocorreu uma redução importante na concentração de progesterona no fluido peritoneal de pacientes com infertilidade e endometriose mínima.

Segundo HARLLOW et al. (1996), pacientes com endometriose mínima ou leve apresentam alteração na esteroidogênese com redução na atividade da aromatase, presença de folículos imaturos, fertilização diminuída e secreção de progesterona de células da granulosa anômala. Tais modificações confirmaram os achados de CAHILL et al. (1995) que, analisando 96 ciclos de fertilização *in vitro*, mostraram que pacientes com endometriose, se comparadas às pacientes com infertilidade de causa tubária ou desconhecida, têm fase folicular mais longa, menor volume folicular, diminuição de estradiol sérico e folicular, assim como diminuição de *LH* e testosterona séricos.

WARDLE et al. (1985), comparando ciclos para fertilização *in vitro* de pacientes com e sem endometriose, também concluem que essa moléstia possa estar associada a alterações ovulatórias, com conseqüente redução das taxas de fertilização e

gestação. Segundo JANSEN (1986), as pacientes com endometriose mínima ou leve teriam a fecundidade diminuída nos programas de inseminação artificial, o que poderia ser secundário a algum processo patológico ovariano intrínseco.

Tais achados não foram confirmados por OLIVENNES et al. (1995), de acordo com os quais não há diferença no prognóstico da fertilização *in vitro* de pacientes com endometriose.

RODRIGUEZ-ESCUADERO et al. (1988), em trabalho sobre pacientes inférteis com endometriose mínima, demonstraram que a inseminação artificial apresentava um índice de fecundidade superior, em 12 meses de seguimento, se comparada à terapia expectante. Contudo INOUE et al. (1992), estudando pacientes com endometriose em diversos estádios, segundo a *American Society for Reproductive Medicine*, concluíram que a endometriose somente afeta o prognóstico reprodutivo se houver um fator anatômico importante.

Endometriose e hiperprolactinemia

Desde os trabalhos de SEPPALA, HIRVONEN, RANTA (1976) e DELPOZO et al. (1979), está bem estabelecida a relação entre hiperprolactinemia com insuficiência lútea e infertilidade.

HIRSCHOVITZ, SOLER, WORTSMAN (1978) foram os primeiros a descrever a síndrome endometriose-galactorrêia em 8 pacientes, das quais apenas uma apresentava níveis de *PRL* alterados. MUSE, WILSON, JAWAD (1982) aventaram a possibilidade de a hiperprolactinemia ser a responsável ou, pelo menos, ter algum efeito na infertilidade das pacientes com endometriose. CORENBLUM & TAYLOR (1980) demonstraram que algumas pacientes com galactorrêia e irregularidade menstrual poderiam ter níveis de *PRL* normais, porém, quando estimuladas com *TRH*, apresentavam uma resposta anômala. Corroborando com estes últimos, vários autores acreditam que a secreção anômala de *PRL* em pacientes com infertilidade e endometriose possa ser um achado importante (MUSE, WILSON, JAWAD, 1982; ACIÉN, LLORET, GRAELLS, 1989). Existem outros autores que contestam esses achados (MATALLIOTAKIS et al., 1996).

ACIÉN, LLORET, GRAELLS (1989) e HE (1993) registraram medidas de *PRL* basal e prevalência de hiperprolactinemia estatisticamente superiores em pacientes com infertilidade e endometriose. Outros autores encontraram uma medida basal de prolactina duas vezes maior nessas pacientes, porém sem significância estatística (MUSE, WILSON, JAWAD, 1982). Contudo MACHIDA, TAGA, MINAGUCHI (1997) não encontraram diferença significativa na secreção de prolactina basal de pacientes com endometriose, mesmo após estímulo com *TRH*.

SCHIMIDT (1985), em uma extensa revisão bibliográfica sobre endometriose e infertilidade, concluiu que os estudos são conflitantes e escassos, demonstrando que

poderia haver um aumento significativo de *PRL* e insuficiência lútea em pacientes com endometriose leve.

Embora as disfunções da tireóide possam estar associadas à infertilidade ou à hiperprolactinemia, não há evidências, na literatura pesquisada, que pacientes inférteis com endometriose apresentem tais achados (MUSE, WILSON, JAWAD, 1982; MATALLIOTAKIS et al., 1996).

Endometriose e insuficiência lútea

A insuficiência lútea foi descrita pela primeira vez em 1949 por JONES, e até hoje seu diagnóstico e tratamento são muito discutidos. Sabe-se que a insuficiência lútea associa-se com alterações da fase folicular e lútea, tendo sua expressão final um suporte inadequado de progesterona para a segunda fase do ciclo. A disfunção lútea pode dever-se a alterações de pulsatilidade de gonadotrofinas, diminuição dos níveis de *FSH*, secreção de inibina, defeito de células da granulosa, hiperprolactinemia, pico anômalo de *LH* e defeitos endometriais, entre outros (GINSBURG, 1992).

HARGROVE & ABRAHAM (1980) tentaram associar endometriose com síndrome pré-menstrual, mostrando que ambas têm o perfil hormonal semelhante: aumento da prevalência de hiperprolactinemia e insuficiência lútea. BALLACH & VANRELL (1985) refutaram essa idéia e, estudando pacientes com infertilidade e endometriose leve e pacientes férteis e inférteis sem endometriose, não encontraram

diferenças significativas nas comparações das medidas de *PRL*, progesterona, estradiol e avaliação da fase lútea por biópsia endometrial. Apenas 18,5% das pacientes com endometriose e infertilidade tiveram o diagnóstico de insuficiência lútea.

Pacientes com insuficiência lútea teriam uma prevalência aumentada de aborto habitual e infertilidade, porém nenhum estudo com grupo controle conseguiu esclarecer a real prevalência desses eventos na população. Além disto, não há estudo bem delineado que constate a redução da incidência de aborto ou infertilidade das pacientes com diagnóstico de insuficiência lútea tratadas de forma adequada (GINSBURG, 1992).

A medida sérica de progesterona só tem validade se for realizada em diversas coletas (mínimo de 3 medidas) e fornece informações quanto à secreção, não informando sobre a ação periférica desse hormônio. FILICORI, BUTLER, CROWLEY (1984) mostraram também que a dosagem de progesterona pode variar em até 10 vezes no intervalo de 2 a 3 horas.

A biópsia de endométrio ainda é o teste mais usado e considerado padrão ouro, apesar de não ser ideal (STARUSS III & GURPIDE, 1991; SPEROFF et al., 1994) para o diagnóstico de insuficiência lútea. O diagnóstico é feito quando há uma discrepância de 2 a 3 dias entre o achado histológico e o ciclo menstrual da paciente. A biópsia deverá ser feita no fundo uterino (zona do endométrio de maior atividade endócrina) com uma sonda de aspiração ou cureta de Novak, sempre após o 23º dia do

ciclo (PASSOS et al., 1997). Tem, como desvantagens, ser um método invasivo e depender da interpretação da lâmina pelo patologista, cujos critérios podem não ser uniformes. A taxa de complicação é de 3,6%, e a possibilidade de interrupção de uma gestação incipiente, quando o procedimento é realizado sem proteção coital prévia, é de 0,067% (PASSOS et al., 1997).

BATISTA et al. (1993) e JORDAN et al. (1994) criticaram severamente o uso da biópsia de endométrio. Para o último grupo de autores, uma medida de progesterona inferior a 10 ng/ml ou a soma de 3 medidas abaixo de 30ng/ml seria uma maneira mais correta de fazer o diagnóstico de fase lútea inadequada, mas recomenda o uso da biópsia para o acompanhamento e tratamento subsequente.

PITTAWAY et al. (1983), MOLOEK & MOEGNY (1993) e MATORRAS et al. (1996) usando biópsia de endométrio, não encontraram diferença significativa entre as pacientes com e sem endometriose para o diagnóstico de insuficiência lútea.

KUSUHARA (1992) comparou 24 pacientes inférteis com endometriose e 20 com infertilidade de causa desconhecida. A fase lútea foi avaliada por meio de medida de progesterona, não sendo observada diferença significativa. AYERS, BIRENBAUM, MENON (1987) concluíram que existe uma evidência que aponta para uma alteração na segunda fase do ciclo menstrual em pacientes com endometriose mínima ou leve, podendo explicar a infertilidade. A alteração dá-se na secreção de progesterona e estradiol, com provável alteração na modulação de LH e FSH e na receptividade

desses hormônios em nível de membrana celular. As alterações não se restringem apenas à formação do corpo lúteo, mas, também, a sua atresia e relação com o início de um novo ciclo menstrual.

Vários outros autores, WILLIAMS, OAK, ELSTEIN (1986), AYERS, BIRENBAUM, MENON (1987), TUMMON et al. (1988) e BANCROFT, WILLIAMS, ELSTEIN (1992), investigaram a secreção de progesterona em mulheres inférteis com endometriose, destacando um padrão anômalo com provável alteração de fase lútea. CHEESMAN et al. (1982) e CHEESMAN et al. (1983) já haviam destacado uma provável alteração na 2ª fase do ciclo neste grupo de mulheres.

LEACH et al. (1997) mostraram que a secreção de *PRL*, estradiol, *FSH* e *LH* estava alterada em pacientes com infertilidade de causa desconhecida em comparação com a do grupo de pacientes férteis. Segundo os autores, essas sutis alterações de secreção hormonal poderiam estar implicadas na gênese da infertilidade nesse grupo de pacientes.

É evidente a relação entre endometriose e infertilidade, porém não há indícios na literatura médica das razões pelas quais pacientes com endometriose mínima ou leve, sem alteração anatômica, não consigam gestar. Uma série de alterações endócrinas é descrita com resultados discordantes. Para tentar explicar tais alterações hormonais em pacientes com endometriose e relacioná-las com infertilidade, propusemos a realização deste estudo.

OBJETIVOS

- Avaliar a fase lútea pós-menstrual em pacientes inférteis com endometriose mínima e leve e em mulheres férteis com e sem endometriose

- Avaliar a fase lútea em pacientes com endometriose mínima e leve e em mulheres férteis com e sem endometriose

2- OBJETIVOS

OBJETIVOS

- Avaliar a fase folicular precoce em pacientes inférteis com endometriose mínima e leve e em mulheres férteis com e sem endometriose.

3- MATERIAL E MÉTODOS

- Avaliar a fase lútea em pacientes inférteis com endometriose mínima e leve e em mulheres férteis com e sem endometriose.

MATERIAL E MÉTODOS

Diferença experimental

Foi realizado um estudo longitudinal controlado, o fim do estudo foi a presença de endometriose e infertilidade e o desfecho, as medidas hormonais e a laparoscopia.

Pacientes

3- MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 41 pacientes no período compreendido entre março de 1997 e janeiro de 1998, selecionadas entre as que consultaram no ambulatório de ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O grupo I foi formado por 16 pacientes com diagnóstico fértil, as quais se submeteram a laparoscopia para a remoção tubária com o intuito de evitar a gravidez. O grupo de controle fértil sem endometriose (grupo-controle). Sete pacientes formaram o grupo II (grupo-controle endometriose), todas férteis e com endometriose estágios I e II conforme a *American Society for Reproductive Medicine*; todas a laparoscopia foi realizada para investigação de doença pélvica ou para contracepção definitiva. Dezoito pacientes inférteis com diagnóstico de endometriose estágios I e II (*American Society for Reproductive Medicine*), com diversas investigações para infertilidade normais, caracterizaram o grupo III, todas a laparoscopia foi realizada para investigação de infertilidade (grupo infertilidade e

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento experimental

Foi realizado um estudo transversal controlado, o fator em estudo foi a presença de endometriose e infertilidade e o desfecho, as medidas hormonais e a biópsia endometrial.

Pacientes

Foram analisadas 41 pacientes no período compreendido entre março de 1997 e janeiro de 1998, selecionadas entre as que consultaram no ambulatório de ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O grupo I foi formado por 16 pacientes comprovadamente férteis, as quais se submeteram a laparoscopia para a ligadura tubária conforme as normas éticas do Serviço de Ginecologia e Obstetria do Hospital de Clínicas, formando o grupo de pacientes férteis sem endometriose (grupo-controle). Sete pacientes formaram o grupo II (grupo-controle endometriose), todas férteis e com endometriose estádios I e II conforme a *American Society for Reproductive Medicine*; nelas a laparoscopia foi realizada para investigação de dor pélvica ou para contracepção definitiva. Dezoito pacientes inférteis com diagnóstico de endometriose estádios I e II (*American Society for Reproductive Medicine*), com demais investigações para infertilidade normais, caracterizaram o grupo III, nelas a laparoscopia foi efetuada para investigação de infertilidade (grupo infertilidade e

endometriose). Definiu-se como infertilidade a incapacidade de gestar após um ano sem uso de qualquer método anticonceptivo e tendo relações sexuais freqüentes (três vezes por semana, em média).

Foram excluídas as pacientes com distúrbio endócrino prévio, em uso de medicamentos que afetem os parâmetros dos testes empregados ou com contra-indicações à biópsia de endométrio (infecção pélvica atual, uso de DIU, suspeita de gestação, alterações citológicas ou histológicas do colo uterino ou endométrio não esclarecidas). Foram excluídas, também, pacientes com outra causa para infertilidade que não endometriose, adotou-se os critérios da Organização Mundial de Saúde para a análise do espermograma (OMS, 1994).

Biópsia de endométrio

Todas as pacientes foram informadas dos procedimentos e assinaram termo de consentimento pós-informado de livre e espontânea vontade. O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Anexo).

Laparoscopia

As pacientes realizaram laparoscopia sob anestesia geral no bloco cirúrgico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, utilizando-se como endoscópio da marca Karl-Storz, Alemanha. A laparoscopia foi indicada ou para anticoncepção definitiva (grupos

I e II) ou para investigação de dor pélvica e/ou infertilidade (grupos II e III). O procedimento endoscópico foi sempre realizado pelo autor deste estudo (JSLCF).

Após anestesia geral, era feita punção intraperitoneal na região umbilical com agulha de Veress para a realização do pneumoperitônio com CO₂. A seguir, introduzia-se o trocarte para a passagem da óptica endoscópica de 10 mm e procedia-se a segunda punção auxiliar com trocarte de 5 mm para a colocação de pinças de manipulação na linha média da região pélvica.

A endometriose foi estadiada conforme a classificação da *American Society for Reproductive Medicine* (AFS, 1985).

Biópsia de endométrio

A biópsia de endométrio era realizada entre o 23º e o 26º dias do ciclo menstrual, considerando-se sempre o primeiro dia da menstruação como o primeiro dia do ciclo. Nas pacientes com ciclo irregular, a biópsia de endométrio era feita nos últimos sete dias que precediam a menstruação. As pacientes eram colocadas em posição ginecológica e, após exposição do colo uterino pela colocação de espéculo vaginal, esse era pinçado com pinça de Pozzi e a coleta do material era realizada com cureta de Novak. O material coletado representava o endométrio do fundo uterino e era colocado em frascos com formol para posterior análise anatomopatológica.

O endométrio era datado como sendo de fase proliferativa inicial, média, final, de maturação irregular ou de fase secretora, com indicação do dia que ele representa dentro do ciclo menstrual, por um médico patologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre segundo os critérios de NOYES et al. (1950). Foi considerada insuficiência lútea quando houvesse uma discrepância de dois ou mais dias entre a data da fase do ciclo caracterizada pelo exame anatomopatológico e a data da menstruação seguinte à biópsia endometrial.

Avaliação hormonal

A avaliação hormonal da fase folicular precoce foi realizada por intermédio da coleta de três amostras de sangue para a análise do *FSH*, *LH*, estradiol, *TSH* e *PRL*, com intervalo de 20 minutos entre elas, realizando um *pool* com volumes iguais de cada amostra das três medidas, nos primeiros 5 dias do ciclo menstrual. A progesterona foi medida em três amostras diferentes na fase lútea das pacientes, coletada com intervalo de 3 dias. Para o diagnóstico de insuficiência lútea utilizaram-se os critérios de JORDAN et al. (1994), ou seja, a soma das três medidas deve ser inferior a 30 ng/ml.

Todas as amostras eram centrifugadas à 2500 rpm para a separação de plasma que era congelado à temperatura de -20°C para posterior análise.

Todas as dosagens hormonais foram analisadas pelo laboratório de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com *kits* de quimioluminescência (Immulite Ltda., EUA). A maior variação inter e intra-*kit* foi de 13% para a progesterona, de 15% a 16% para o estradiol, de 8,1% e 7,7% para o *FSH*, de 10,6% e 6,5% para o *LH*, de 17,5% e 13,8% para o *TSH* e de 5,45% e 13,3% para a prolactina.

Os testes por quimioluminescência baseiam-se na reação de uma esfera sólida de poliestireno encapsulada na unidade de teste Immulite com anticorpo monoclonal para o hormônio a ser mensurado. Após um período de incubação de 60 minutos a 37°C com uma alíquota mínima de 100µl do soro da paciente, o hormônio irá formar um complexo “sanduíche” com o anticorpo.

O conjugado não-ligado era removido por lavagem e centrifugação. A seguir, o substrato (fosfato de adamantil dioxetano) era adicionado na unidade de teste para um período de incubação de 10 minutos.

A reação do substrato quimioluminescente produz hidrólise na presença da fosfatase alcalina para fornecer um produto instável. É justamente esse produto que irá liberar luz, ou seja, a emissão luminosa será proporcional ao complexo antígeno (concentração do hormônio a ser medido) e anticorpo, o qual sensibilizará um lumiômetro para a leitura dessa reação (figura 1).

As medidas consideradas como normais para mulheres em idade reprodutiva são: 3,0-20 ng/ml para a prolactina, 0,4-4 μ UI/ml para o *TSH*, 1,6-8,3 mUI/ml para o *LH*, 3,4-10 mUI/ml para o *FSH* e 0-266 pg/ml para o estradiol.

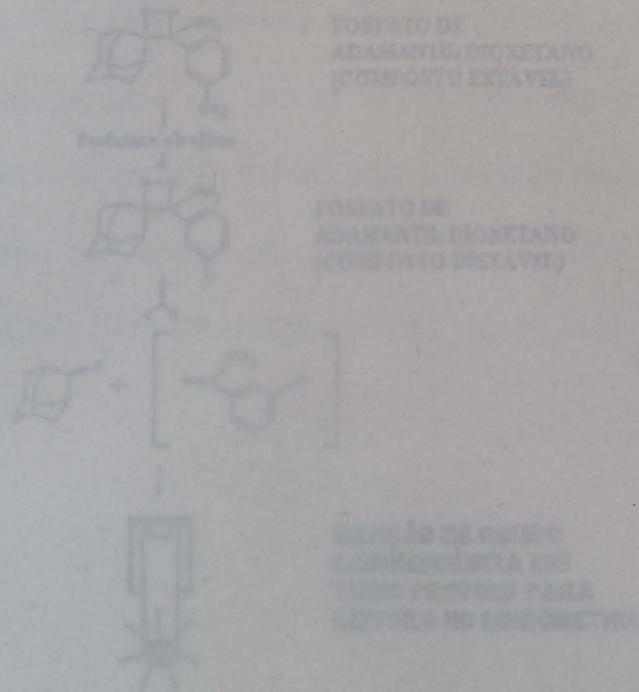


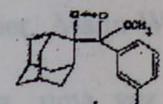
FIGURA 1. Reação de quantificação

A análise dos dados foi considerada estatisticamente significativa quando $p < 0,05$ para os testes de Fisher (SNK), Tukey (SNK) e Kruskal-Wallis

para a análise da variância. O teste de Bartlett para a homogeneidade também foi usado. Foram utilizados os programas estatísticos SAS (versão 6.0) e PEPI

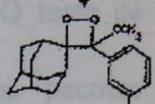
(HENNEKENS & BURING, 1983; KRAMER, 1983; ALTMAN, 1994; MATTHEWS

& PAREWELL, 1996).

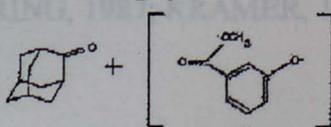


FOSFATO DE
ADAMANTIL DIOXETANO
(COMPOSTO ESTÁVEL)

Fosfatase alcalina



FOSFATO DE
ADAMANTIL DIOXETANO
(COMPOSTO INSTÁVEL)



REAÇÃO DE QUÍMIO
LUMINESCÊNCIA EM
TINDO PRÓTONS PARA
LEITURA NO LUMIÔMETRO.

FIGURA 1: Reação de quimioluminescência.

Análise Estatística:

A análise dos dados foi considerada estatisticamente significativa quando $p < 0,05$ para os testes de Fisher, Mann-Whitney-Wilcoxon (MWW) e Kruskal-Wallis para a análise da variância, uma vez que as variáveis em estudo tiveram uma distribuição não gaussiana. O teste de Bartlett para a homogeneidade também foi usado. Foram utilizados os pacotes estatísticos SPSS, Epi-Info 6,0 e PEPI (HENNEKENS & BURING, 1987; KRAMER, 1988; ALTMAN, 1994; MATTHEWS & FAREWELL, 1996).

← RESULTADOS

RESULTADOS

As características clínicas das pacientes dos três grupos estão apresentadas na tabela 1. As pacientes do grupo II tiveram idades superiores às do grupo III ($p = 0,004$ para o teste de MWW).

A mediana de *FSH* nos cinco primeiros dias do ciclo em mUI/ml é mostrada na tabela 2 com o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Não houve diferença entre os grupos, pelo teste de Kruskal-Wallis ($p = 0,167$).

4- RESULTADOS

As medidas de *LH* (mUI/ml) também não foram estatisticamente diferentes entre os grupos utilizando-se o mesmo teste estatístico ($p = 0,458$) como mostra a tabela 3.

Pacientes com infertilidade e endometriose possuíam uma mediana basal de estradiol nos primeiros cinco dias do ciclo menstrual, assim se comparada à das pacientes férteis com e sem endometriose ($p = 0,027$, para o teste de Kruskal-Wallis) (tabela 4 e figura 2).

A tabela 5 exibe a comparação das medidas de *TSH* (μUI/ml) entre os grupos e não demonstrou uma diferença significativa ($p = 0,143$) para o teste de Kruskal-Wallis.

As medidas de prolactina em ng/ml, entre os grupos, também não apresentaram diferença significativa para o teste de Kruskal-Wallis ($p = 0,143$) conforme mostra a

RESULTADOS

As características clínicas das pacientes dos três grupos estão apresentadas na tabela 1. As pacientes do grupo II tiveram idades superiores às do grupo III ($p = 0,004$ para o teste de MWW).

A mediana de *FSH* nos cinco primeiros dias do ciclo em mUI/ml é mostrada na tabela 2 com o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Não houve diferença entre os grupos, pelo teste de Kruskal-Wallis ($p = 0,167$).

As medidas de *LH* (mUI/ml) também não foram estatisticamente diferentes entre os grupos utilizando-se o mesmo teste estatístico ($p = 0,458$) como mostra a tabela 3.

Pacientes com infertilidade e endometriose possuem uma medida basal de estradiol, nos primeiros cinco dias do ciclo menstrual, menor se comparada à das pacientes férteis com e sem endometriose ($p = 0,027$, para o teste de Kruskal-Wallis) (tabela 4 e figura 2).

A tabela 5 exhibe a comparação das medidas de *TSH* (μ UI/ml) entre os grupos e não demonstrou uma diferença significativa ($p = 0,141$) para o teste de Kruskal-Wallis.

As medidas de prolactina em ng/ml, entre os grupos, também não apresentaram diferença significativa para o teste de Kruskal-Wallis ($p = 0,143$) conforme mostra a

tabela 6. O grupo III teve uma importante variação de medidas de prolactina de 4,3 ng/ml até 40,2 ng/ml.

Cinco pacientes do grupo III (28%) apresentaram prolactina acima de 20 ng/ml, caracterizando hiperprolactinemia; nenhuma paciente dos grupos I e II apresentou tal achado. Na comparação entre os grupos, utilizando o teste de Fisher, houve uma diferença significativa com um $p = 0,0331$ (tabela 7 e figura 3). Existe uma associação de infertilidade e endometriose com hiperprolactinemia (grupo III).

Comparando as medidas de prolactina de mulheres com endometriose (grupos II e III) e férteis sem endometriose (grupo I) verifica-se uma diferença significativa para o teste de MWW ($p = 0,049$) conforme se vê na tabela 8 e na figura 4. Assim, pacientes com endometriose têm a medida da prolactina, nos primeiros cinco dias de seu ciclo menstrual, significativamente superior à das pacientes férteis sem endometriose.

A análise, pelo teste de Fisher, da função lútea por biópsia endometrial mostrou uma diferença significativa entre os grupos ($p = 0,0001$). Nenhum dos 13 casos avaliados no grupo I teve alteração lútea, no grupo II, 2 casos de 5 (40%) tiveram alteração lútea e, no grupo III, a insuficiência lútea foi diagnosticada em 11 pacientes (73,3%) caracterizada pela biópsia de endométrio fora de fase (tabela 9 e figura 5).

Considerando, como critério diagnóstico para a fase lútea inadequada a medida total de progesterona inferior a 30 ng/ml, nenhuma paciente do grupo I teve insuficiência lútea, uma paciente do grupo II teve esse diagnóstico (33%) e sete pacientes do grupo III tiveram progesterona total inferior a 30 ng/ml (54%) ($p = 0,022$ para o teste de Fisher) (tabela 10 e figura 6).

Na tabela 11 são indicadas as medidas de prolactina das pacientes com diagnóstico de insuficiência lútea, comparando-se as medidas de prolactina de pacientes sem insuficiência lútea. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,231$ para o teste de MWW).

TABELA 11

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS PAZIENTES COM INSUFICIÊNCIA LÚTEA E IL 19%

	INSUFICIÊNCIA LÚTEA	IL 19%	IL 19%	IL 19%
Idade (anos)	33,50	38	31	32,50
(IC 95%)	(26-41)	(33-40)	(26-39)	(26-39)
AMC (kg/m ²)	22,25	20	23,73	22,50
(IC 95%)	(20-33,0)	(19,1-23,0)	(19,3-34)	(20-33,0)

TABELA 1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS PACIENTES, MEDIANA E IC 95% :

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	Estatística
Idade (anos) (IC 95%)	33,50 (26-41)	38 (33-40)	31 (26-39)	MWW, p= 0,004 entre ao grupos II e III
IMC (kg/m²) (IC 95%)	22,25 (20-35,6)	20 (19,1-25,5)	21,73 (19,3-34)	Kruskal-wallis, p = 0,25

TABELA 2

MEDIDAS DE *FSH* NOS CINCO PRIMEIROS DIAS DO CICLO, MEDIANA E IC 95%:

GRUPO	n	<i>FSH</i> mUI/ml	IC 95%
I	14	3,60	1,90-6,90
II	7	4,00	0,12-8,50
III	18	4,75	0,90-10,10

$p = 0,167$, teste de Kruskal-Wallis para a análise da variância.

TABELA 3

MEDIDAS DE LH NOS CINCO PRIMEIROS DIAS DO CICLO, MEDIANA E IC 95%:

GRUPO	n	LH mUI/ml	IC 95%
I	14	2,65	0,94-8,00
II	7	3,30	0,70-8,30
III	18	3,20	0,70-12,00

p = 0,458, teste de Kruskal-Wallis para a análise da variância.

p = 0,027, teste de Kruskal-Wallis para a análise da variância.

a = comparação entre os grupos I e II contra o grupo III, p = 0,0076, teste de MW.

TABELA 4

MEDIDAS DE ESTRADIOL NOS CINCO PRIMEIROS DIAS DO CICLO,
MEDIANA E IC 95%:

GRUPO	n	ESTRADIOL pg/ml	IC 95%
I	14	94,05 ^a	34,6-970,4
II	7	108,00 ^a	38,0-275,0
III	18	44,60 ^a	28,8-342,0

p = 0,027, teste de Kruskal-Wallis para a análise da variância.

a = comparação entre os grupos I e II contra o grupo III, p = 0,0078, teste de MWW.

FIGURA 2: Distribuição das medidas de estradiol (pg/ml) com as respectivas medianas, nos três grupos.

TABELA 5

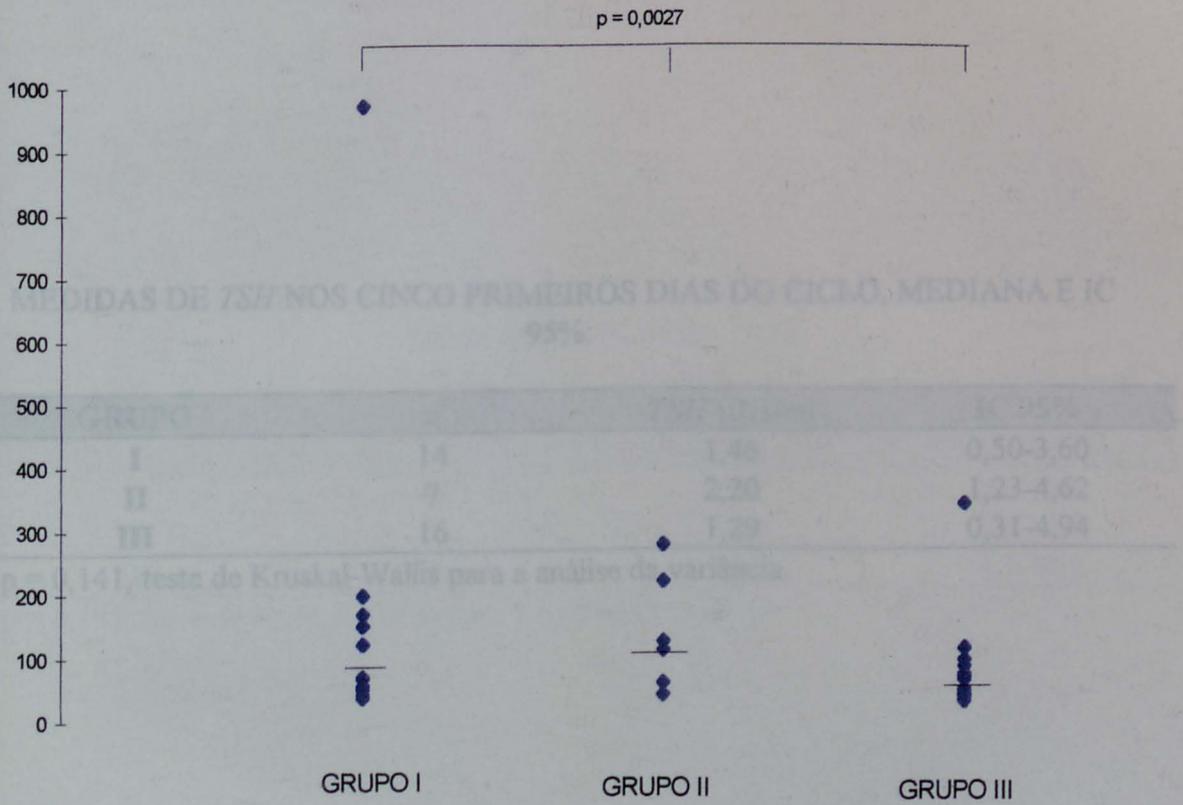


FIGURA 2: Distribuição das medidas de estradiol (ng/ml), com as respectivas medianas, nos três grupos.

TABELA 5

MEDIDAS DE *TSH* NOS CINCO PRIMEIROS DIAS DO CICLO, MEDIANA E IC 95%:

GRUPO	n	<i>TSH</i> μ UI/ml	IC 95%
I	14	1,46	0,50-3,60
II	7	2,20	1,23-4,62
III	16	1,29	0,31-4,94

p = 0,141, teste de Kruskal-Wallis para a análise da variância.

p = 0,143, teste de Kruskal-Wallis para a análise da variância.

TABELA 6

MEDIDAS DA PROLACTINA NOS CINCO PRIMEIROS DIAS DO CICLO,
MEDIANA E IC 95%:

GRUPO	n	PROLACTINA ng/ml	IC 95%
I	15	8,0	0,6-19,3
II	7	11,5	5,9-19,6
III	18	12,2	4,3-40,2

p = 0,143, teste de Kruskal-Wallis para a análise da variância.

TABELA 7

PREVALÊNCIA DE HIPERPROLACTINEMIA (PRL > 20 ng/ml) NOS TRÊS GRUPOS:

GRUPO	PRL > 20 ng/ml	PRL < 20 ng/ml
I	0	15 (100%)
II	0	7 (100%)
III	5 (28%)	13 (72%)

Teste de Fisher, $p = 0,0331$.

FIGURA 3: Prevalência de hiperprolactinemia nos três grupos.

TABELA 8

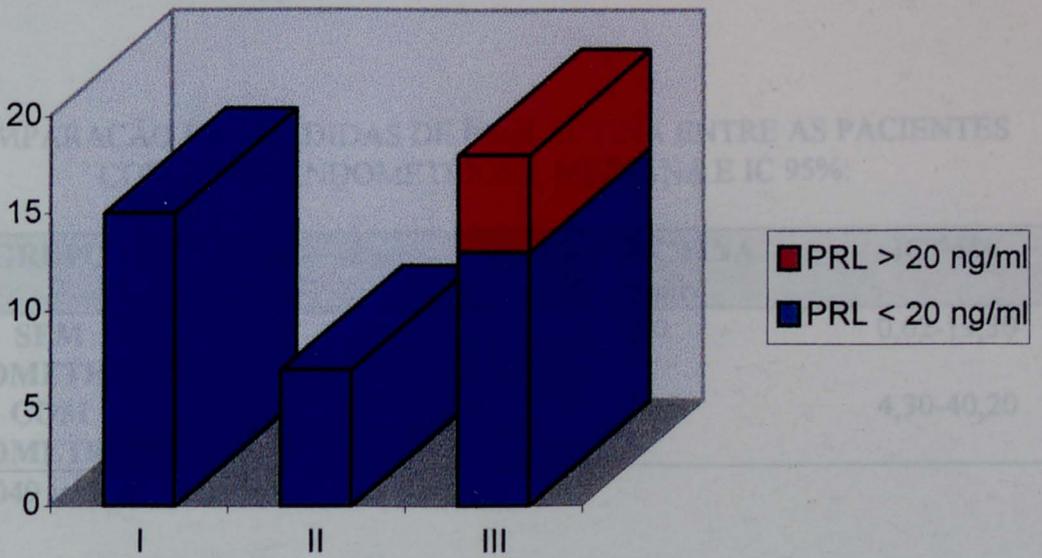


FIGURA 3: Prevalência de hiperprolactinemia nos três grupos.

TABELA 8

COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS DE PROLACTINA ENTRE AS PACIENTES COM E SEM ENDOMETRIOSE, MEDIANA E IC 95%:

GRUPO	n	PROLACTINA ng/ml	IC 95%
SEM ENDOMETRIOSE	15	8,0	0,62-19,30
COM ENDOMETRIOSE	25	11,5	4,30-40,20

p = 0,049 teste de Mann-Whitney-Wilcoxon.

FIGURA 4: Distribuição das medidas de prolactina (ng/ml), com suas medianas, nas pacientes com e sem endometriose.

TABELA 9

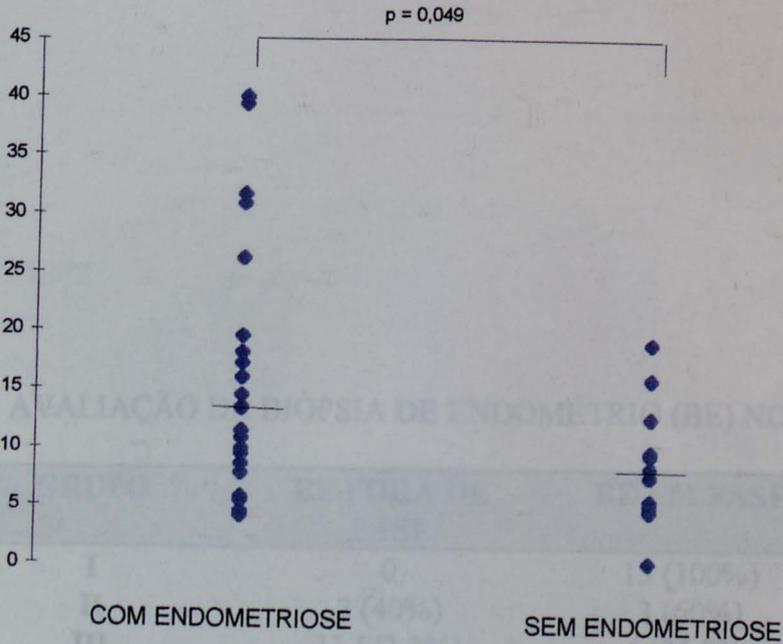


FIGURA 4: Distribuição das medidas de prolactina (ng/ml), com suas medianas, nas pacientes com e sem endometriose.

TABELA 9

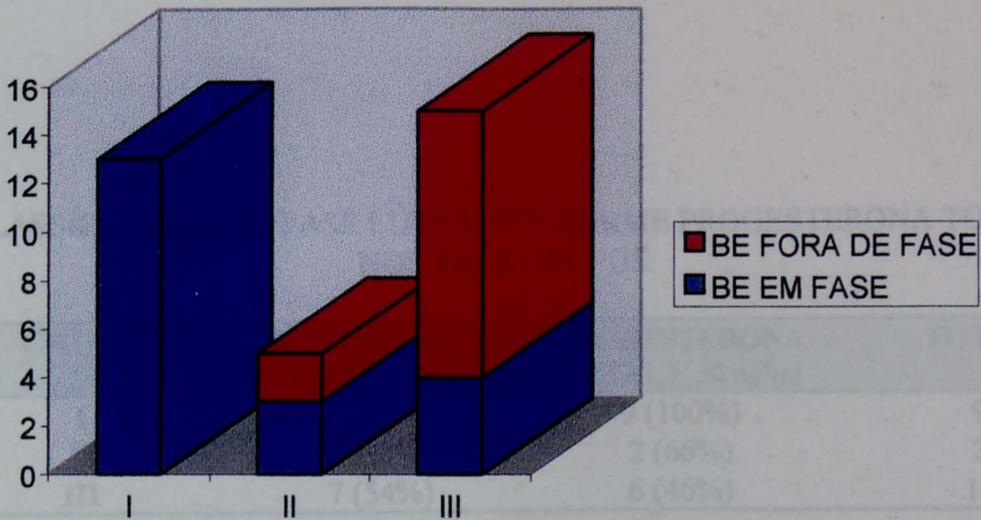
AVALIAÇÃO DA BIÓPSIA DE ENDOMÉTRIO (BE) NOS TRÊS GRUPOS:

GRUPO	BE FORA DE FASE	BE EM FASE	TOTAL
I	0	13 (100%)	13
II	2 (40%)	3 (60%)	5
III	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15

Teste de Fisher, $p = 0,0001$.

FIGURA 5: Prevalência de insuficiência lútea, diagnosticada pela biópsia de endométrio, nos três grupos.

TABELA 10



Teste de Fisher, $p = 0,022$.

FIGURA 5: Prevalência de insuficiência lútea, diagnosticada pela biópsia de endométrio, nos três grupos.

TABELA 10

CLASSIFICAÇÃO DA FASE LÚTEA, CONFORME PROGESTERONA TOTAL,
NOS TRÊS GRUPOS:

GRUPO	PROGESTERONA TOTAL < 30 ng/ml	PROGESTERONA TOTAL > 30 ng/ml	TOTAL
I	0	9 (100%)	9
II	1 (33%)	2 (66%)	3
III	7 (54%)	6 (46%)	13

Teste de Fisher, $p = 0,022$.

FIGURA 6: Prevalência de insuficiência lútea, diagnosticada pela soma das três medidas de progesterona, nos três grupos.

TABLA

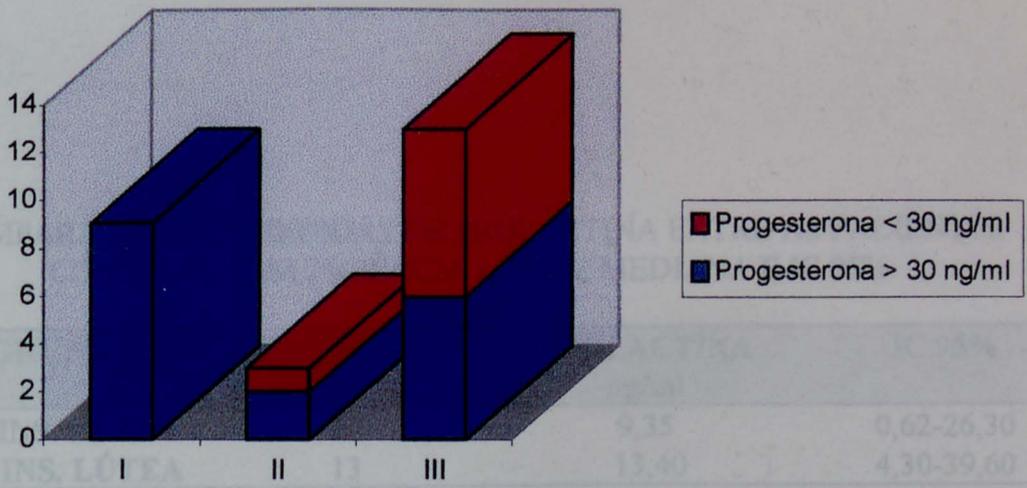


FIGURA 6: Prevalência de insuficiência lútea, diagnosticada pela soma das três medidas de progesterona, nos três grupos.

TABELA 11

5- DISCUSSÃO

COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS DE PROLACTINA ENTRE AS PACIENTES
COM E SEM INSUFICIÊNCIA LÚTEA, MEDIANA E IC 95%:

GRUPO	n	PROLACTINA ng/ml	IC 95%
SEM INS. LÚTEA	20	9,35	0,62-26,30
COM INS. LÚTEA	13	13,40	4,30-39,60

p = 0,231, teste de Mann-Whitney-Wilcoxon.

DISCUSSÃO

Infertilidade associada à endometriose mínima ou leve é fruto de diversas pesquisas e teorias. Alguns autores consideram que esta associação é simplesmente um achado casual (SHAW et al., 1995) relacionado a vieses de aferição e seleção das pacientes com infertilidade e endometriose. Outro grupo de autores, fazendo uma análise mais crítica e detalhada da literatura, conclui que endometriose é uma doença bastante complexa e difícil de ser estudada na população fértil, por exemplo, o que limita muito qualquer análise estatística (CANDIANI et al., 1991). A maioria das pesquisas consultadas tinha um delineamento retrospectivo e um grupo controle, muitas vezes, mal caracterizado. Tivemos o cuidado de realizar um estudo transversal e utilizar dois grupos controles: pacientes férteis com e sem endometriose.

No presente estudo, observou-se que pacientes inférteis com endometriose mínima ou leve apresentaram alterações na fase folicular precoce caracterizada pela diminuição nos níveis de estradiol. Além disso, a presença de hiperplasia foi maior nesse grupo, assim como a presença de hiperplasia lútea, definida pela baixa endometrial e por medidas séricas de progesterona.

Ficou evidente, nesse estudo, que as mulheres com infertilidade e endometriose apresentaram uma concentração de estradiol medida no início da fase folicular, significativamente inferior à das mulheres férteis com e sem endometriose. Ou seja, as pacientes com infertilidade e endometriose apresentam um déficit na secreção de estradiol com diminuição sérica desse hormônio e prováveis alterações

DISCUSSÃO

Infertilidade associada à endometriose mínima ou leve é fruto de diversas pesquisas e teorias. Alguns autores consideram que esta associação é, simplesmente, um achado casual (SHAW et al., 1995) relacionado a vieses de aferição e seleção das pacientes com infertilidade e endometriose. Outro grupo de autores, fazendo uma análise mais crítica e detalhada da literatura, conclui que endometriose é uma moléstia bastante complexa e difícil de ser estudada na população fértil, por exemplo, o que limita muito qualquer análise estatística (CANDIANI et al., 1991). A maioria das pesquisas consultadas tinha um delineamento retrospectivo e um grupo controle, muitas vezes, mal caracterizado. Tivemos o cuidado de realizar um estudo transversal e utilizar dois grupos controles: pacientes férteis com e sem endometriose.

No presente estudo, observou-se que pacientes inférteis com endometriose mínima ou leve apresentaram alterações na fase folicular precoce caracterizada pela diminuição nos níveis de estradiol. Além disto, a prevalência de hiperprolactinemia foi maior nesse grupo, assim como a presença de insuficiência lútea, definida pela biópsia endometrial e por medidas seriadas de progesterona.

Ficou evidente, nesse estudo, que as mulheres com infertilidade e endometriose apresentaram uma concentração de estradiol, medida no início da fase folicular, significativamente inferior à das mulheres férteis com e sem endometriose. Ou seja, as pacientes com infertilidade e endometriose apresentam um defeito na secreção de estradiol com diminuição sérica desse hormônio e prováveis conseqüências

reprodutivas. Conforme STRAUSS III & GURPIDE (1991) que descreveram a importância da modulação de receptores de progesterona pelo estradiol, esse último promoveria o aumento de receptores de progesterona na segunda fase do ciclo, preparando o endométrio para as modificações secretoras e provável recepção do embrião.

CHEESMAN et al. (1982) haviam demonstrado que pacientes com infertilidade e endometriose apresentavam aumento do estríol urinário somente após o segundo pico de *LH*, uma vez que esse hormônio tem um padrão bifásico nessas pacientes. A liberação de estrogênio ocorria de forma retardada e em concentração inferior em comparação com o que se verificava em pacientes com infertilidade de outra causa. Os autores concluíram que pacientes com infertilidade e endometriose possuem um padrão de liberação de estrogênios alterado. Outros autores não concordam com os achados anteriores e, na comparação de pacientes com infertilidade e endometriose e pacientes férteis sem a doença, não observaram diferença significativa na secreção de estradiol durante o ciclo menstrual (WILLIAMS, OAK, ELSTEIN, 1986). No trabalho de BANCROFT, WILLIAMS, ELSTEIN (1992), embora as pacientes com infertilidade e endometriose mínima e leve possuíssem alterações de secreção de *LH* e progesterona, não foi caracterizada qualquer alteração de secreção de estradiol durante o ciclo menstrual. Novamente, os autores utilizam como grupo controle pacientes férteis sem endometriose, diferentemente de nosso estudo que procurou contemplar pacientes férteis com e sem endometriose.

O grupo BROSENS, KONINCKX, CORVELEYN (1978) constataram redução na concentração de estradiol logo após o pico de secreção de *LH* apenas nas pacientes com infertilidade e endometriose leve; nos demais grupos não houve diferença na secreção de estradiol estudada. Em outro estudo, ficou evidente a diminuição da secreção de estradiol em mulheres inférteis com endometriose mínima se comparadas a pacientes com infertilidade de causa desconhecida. Essa redução era mais acentuada no período pré-ovulatório e após a secreção máxima de *LH*, mostrando que a liberação de estradiol tinha uma resposta retardada ao estímulo hormonal do *LH* (TUMMON et al., 1988).

Pela investigação levada a efeito por DMOWSKI et al. (1986), pacientes com endometriose mínima ou leve que não gestaram após tratamento com danazol, se comparadas a pacientes que gestaram após o mesmo tratamento, apresentam uma diminuição de estradiol pré-ovulatório. Esse foi o único estudo a comparar pacientes férteis e inférteis com endometriose, tendo concluído pela provável existência de alteração na secreção de estradiol em pacientes com infertilidade e endometriose, o que fica evidente em nossa pesquisa, que comparou, também, pacientes férteis e inférteis com endometriose.

BARRY-KINSELLA et al. (1994) mostraram não haver diferença significativa de estradiol medido tanto no sangue como no líquido peritoneal, na fase lútea, de pacientes com infertilidade e endometriose mínima. Existe uma diferente relação entre o estradiol e a progesterona nessas pacientes, com predomínio do segundo hormônio.

O grupo usado como controle foi formado por pacientes com infertilidade sem causa aparente.

Ocorre uma diminuição da esteroidogênese pré-ovulatória em pacientes com endometriose mínima ou leve na cultura de células da granulosa obtidas de líquido folicular no momento da punção para a fertilização *in vitro*. A comparação foi feita com pacientes inférteis de causa desconhecida ou por fator tuboperitoneal, e não só a produção de estradiol era menor, como a própria atividade da aromatase ficou reduzida (HARLOW et al., 1996). CAHILL et al. (1995) já haviam demonstrado uma diminuição de estradiol na fase folicular em pacientes com endometriose, assim como uma redução desse mesmo hormônio no fluido folicular.

Apenas o estudo de DMOWSKI et al. (1986) compara pacientes férteis e inférteis com endometriose, mostrando que há diminuição na secreção de estradiol no grupo de mulheres com infertilidade e endometriose. Nossos dados são concordantes com os desse grupo de autores, pois as mulheres inférteis com endometriose tiveram as medidas de estradiol estatisticamente inferiores, se comparadas às medidas dos demais grupos. Pacientes férteis com endometriose tiveram o padrão de secreção de estradiol semelhante ao das mulheres com pelve normal e também férteis.

A redução da secreção de estradiol poderia promover um estímulo inadequado de receptores endometriais de progesterona, com uma resposta menor a esse hormônio e maturação retardada do endométrio, propiciando a insuficiência lútea, o que ficou

comprovado, posteriormente, em nossa pesquisa. Portanto, inclusive em uma mesma doença, a endometriose, pode haver uma diferença importante na secreção de estradiol e associar-se à gênese da infertilidade.

HIRSCHOWITZ, SOLER, WORTSMAN (1978) foram os primeiros a descrever uma provável associação entre endometriose e hiperprolactinemia em uma série de casos. Das nove pacientes estudadas com endometriose e galactorréia, sete tinham medida basal de *PRL* normal.

Na comparação entre pacientes com infertilidade e endometriose e pacientes com infertilidade de causa desconhecida, BRONSENS, KONINCKX, CORVELEYN (1978) não encontraram diferença significativa entre os grupos na medida de *PRL* basal. Outros autores compararam mulheres inférteis com endometriose e mulheres férteis sem endometriose, mostrando que as primeiras tinham a *PRL* basal duas vezes superior à do grupo controle ($p > 0,05$), porém após teste de estímulo com *TRH* esta diferença era significativa. Havia uma relação direta entre o grau da endometriose e os níveis de *PRL* (MUSE, WILSON, JAWAD, 1982). Já, ACIÉN, LLORET, GRAELS (1989), no entanto, acharam as medidas de *PRL* basais estatisticamente superiores em pacientes com infertilidade e endometriose comparando-as às do grupo de mulheres férteis sem endometriose.

MATALLIOTAKIS et al. (1996), estudando pacientes com endometriose antes, durante e após o tratamento com danazol; não registraram diferença significativa

na medida basal de *PRL*. Houve diferença, apenas, após teste de estímulo com *TRH* nas medidas de *PRL* antes e durante o tratamento com o fármaco.

Os únicos autores a compararem pacientes férteis e inférteis com endometriose foram MACHIDA, TAGA, MINAGUCHI (1997) que não encontraram diferenças nas medidas basais de *PRL*, porém as pacientes com endometriose que gestaram após seguimento de 6 meses tiveram uma resposta ao teste com *TRH* significativamente menor se comparadas às pacientes inférteis com endometriose. Nosso estudo também teve o cuidado de comparar não apenas mulheres férteis sem endometriose com inférteis com endometriose, mas, também, incluir pacientes férteis com endometriose.

Ficou evidente, no presente estudo, que mulheres com endometriose mínima ou leve possuem as medidas de *PRL* significativamente superiores às do grupo controle sem endometriose. Igualmente ficou demonstrado que a prevalência de hiperprolactinemia é maior no grupo de mulheres com infertilidade e endometriose, ou seja, existe uma associação de hiperprolactinemia com infertilidade e endometriose.

Pelos nossos dados, apenas as pacientes com infertilidade e endometriose apresentaram aumento da *PRL*, na fase folicular precoce, acima de 20ng/ml. Existiria uma diferença na secreção desse hormônio entre pacientes férteis e inférteis com endometriose.

Concordando com os nossos achados, HE (1996) também encontrou uma diferença na prevalência de hiperprolactinemia entre mulheres com infertilidade e endometriose (61,5%) e o grupo controle fértil (7,1%). Novamente os autores não têm um grupo formado por mulheres férteis com endometriose para exercer uma comparação mais criteriosa. Porém MATORRAS et al. (1996), estudando casos (pacientes com infertilidade e endometriose) e controles (inférteis sem endometriose) não acharam diferença significativa na prevalência de hiperprolactinemia entre os grupos.

HARGROVE & ABRAHAM (1980) foram os primeiros a descrever a associação entre endometriose e insuficiência lútea diagnosticada mediante três medidas de progesterona na segunda fase do ciclo menstrual. BRONSENS, KONINCKX, CORVELEYN (1978) já haviam descrito um retardo na secreção de progesterona após a liberação de *LH* em pacientes inférteis com endometriose, achado que também fora identificado por KONINCKX & BRONSENS (1977) os quais chegaram à conclusão de que pacientes inférteis de causa desconhecida ou com endometriose teriam o mesmo defeito de secreção de progesterona após a liberação de *LH*. Além de concordarem com a diminuição de secreção de progesterona nas pacientes com endometriose, CHEESMAN et al. (1982) e CHEESMAN et al. (1983) julgaram que pacientes inférteis com endometriose tenham a fase lútea mais curta em relação às pacientes com infertilidade de causa desconhecida.

Na pesquisa de CHEESMAN et al. (1983), a prevalência de insuficiência lútea no grupo de mulheres com infertilidade e endometriose foi de 66%, significativamente superior se comparada à prevalência de fase lútea inadequada das mulheres inférteis sem endometriose (18%). Embora tenham excluído pacientes com hiperprolactinemia de seu estudo, WILLIAMS, OAK, ELSTEIN (1986) encontraram um índice de progesterona inferior nas mulheres com infertilidade e endometriose se comparadas às pacientes férteis sem essa moléstia. Concordando com estes autores, TUMMON et al. (1988) e BANCROFT, WILLIAMS, ELSTEIN (1992) encontraram redução da secreção de progesterona, na fase lútea, nas pacientes com infertilidade e endometriose mínima. Para os autores essa é uma das alterações hormonais que poderiam explicar a infertilidade nesse grupo de pacientes, por uma provável disfunção lútea.

Outros autores pensam não existir aumento na prevalência de defeitos de fase lútea em pacientes com infertilidade e endometriose. PITTAWAY et al. (1983) constataram uma baixíssima prevalência de endométrio fora de fase em pacientes com endometriose (8,8%), talvez explicada pela exclusão de mulheres que apresentassem irregularidade menstrual. BALLASCH & VANRELL (1985) também não encontraram diferença significativa, se comparadas pacientes com infertilidade e endometriose mínima e mulheres inférteis sem endometriose, tanto na medida de progesterona como na análise da biópsia endometrial. MATORRAS et al. (1996) corroboram com estes últimos na análise de biópsia endometrial e progesterona na fase lútea de mulheres inférteis com e sem endometriose.

MOELOEK & MOEGNY (1993) verificaram uma prevalência alta de insuficiência lútea em pacientes com infertilidade e endometriose (55,4%), porém, se comparadas às pacientes também inférteis sem endometriose (40,9%), não houve diferença significativa. Os autores cometem os mesmos erros comentados anteriormente, ou seja, excluem pacientes com provável disfunção ovulatória pela história ou curva de temperatura basal.

A comparação da secreção média diária de progesterona é analisada entre pacientes inférteis com e sem endometriose por KUSUHARA (1992), não havendo diferença significativa entre os grupos. O autor não determina um parâmetro para a definição de insuficiência lútea e realiza biópsia endometrial em apenas sete pacientes com endometriose. Segundo AYERS, BIRENBAUM, MENON (1987), mulheres com infertilidade e endometriose mínima ou leve possuem um defeito na luteólise por apresentarem uma secreção de progesterona anômala, com níveis superiores aos encontrados em um grupo de mulheres férteis sem endometriose.

Decidimos estudar a função lútea a partir da biópsia endometrial e análise de três medidas de progesterona na fase lútea com intervalo de três dias. Caso a soma das três medidas de progesterona seja inferior a 30 ng/ml, o diagnóstico de insuficiência lútea terá uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 70% a 93% (JORDAN et al., 1994).

Pacientes com infertilidade e endometriose mínima ou leve apresentaram, pelos dois critérios acima, uma associação com insuficiência lútea importante. Novamente, nosso estudo foi o único que contemplou pacientes férteis com endometriose, mostrando que a doença pode se comportar com diferentes padrões.

A comparação de prolactina entre os grupos com e sem insuficiência lútea não foi diferente, porque a gênese da disfunção lútea nessas pacientes seja multifatorial.

Provavelmente, a insuficiência lútea encontrada seja secundária a um estímulo folicular inadequado. Houve uma secreção de estradiol diminuída no grupo de pacientes inférteis com endometriose e esse estímulo errático poderia acarretar a falta de receptores de progesterona com conseqüente maturação errônea endometrial.

Ocorreu, também, uma secreção de progesterona menor no grupo de pacientes com endometriose, podendo associar-se a alguma disfunção do eixo hipotálamo-hipófise, uma vez que esse grupo de mulheres apresentou uma prevalência de hiperprolactinemia superior, tal alteração é sabidamente associada com fase lútea disfuncional.

No presente estudo, houve uma diferença significativa na comparação das idades das pacientes. Essa diferença não influencia os demais achados referentes às medidas hormonais, uma vez que, embora haja uma diminuição da *PRL* com a idade, tal diminuição é secundária a uma queda de estradiol (YEN et al., 1991; SPEROFF et

al., 1994). E, justamente o grupo com as maiores medidas de idade, grupo II, foi o que obteve, também, uma diferença significativa nas medidas de estradiol se comparado às do grupo III. Ou seja, as pacientes mais velhas não se apresentavam hipoestrínicas com conseqüente diminuição de *PRL*. Outro achado importante é que nenhuma medida de *FSH* foi superior a 20 mUI/ml; todas as pacientes, no presente estudo, tiveram medidas compatíveis com o menacme.

Pacientes com *FSH* superior a 25 mUI/ml, no início da fase folicular, possuem um prognóstico reprodutivo inferior (SCOTT et al., 1989; TONER et al., 1991; PEARLSTONE et al., 1992), mostrando uma diminuição da reserva ovariana e uma resposta ao estímulo de gonadotrofinas de forma errática. Em nossa pesquisa, não foi evidenciada diferença significativa entre as medidas de *FSH* para os diferentes grupos. Assim, concordamos com os achados de BANCROFT, WILLIAMS, ELSTEIN (1992) que, ao estudarem a secreção hormonal de pacientes com endometriose leve ou mínima, não encontraram diferença significativa para a secreção de *FSH*. Outros autores também não observaram diferença significativa para a secreção de *FSH* nas fases folicular e lútea em pacientes com endometriose se comparadas ao grupo controle (WILLIAMS, OAK, ELSTEIN, 1986). Poderia existir uma diferença na secreção de *FSH*, uma vez que esse hormônio modula os receptores de *LH*, explicando, assim, por que os receptores de *LH*, nos ovários, estão em menor concentração em pacientes com endometriose, conforme constataram RÖMBERG, KAUPPILA, RAJANIEMI (1984).

SOULES et al. (1976) foram os primeiros a descrever, em estudo retrospectivo, a provável relação entre endometriose e anovulação. Os autores fizeram um escore, baseado na história médica, e constataram que cerca de 17% das pacientes com endometriose apresentavam alguma desordem ovulatória. Mais recentemente, porém, com um rigor científico maior, outros autores também tentaram relacionar anovulia com endometriose. Utilizando medidas hormonais (progesterona), curva de temperatura basal, visualização do estigma ovulatório ou biópsia endometrial, constatou-se que 9% das pacientes com endometriose apresentaram distúrbio ovulatório (DMOWSKI et al., 1986).

A secreção do *LH* está relacionada com a modulação de esteroidogênese ovariana, com a ovulação e, principalmente, com a segunda fase do ciclo (YEN et al., 1991; SPEROFF et al., 1994). Existe relato de que pacientes com endometriose teriam uma concentração de receptores desse hormônio em quantidade diminuída em relação às pacientes férteis (RÖMBERG, KAUPPILA, RAJANIEMI, 1984). No estudo de TUMMON et al. (1988) as concentrações de *LH* em pacientes com infertilidade e endometriose mínima foram menores do que no grupo de mulheres inférteis de causa tubária. Essa alteração ficou evidenciada pela diminuição do pico de *LH*, o que poderia acarretar numa disfunção de fase lútea secundária a um estímulo deficiente.

BRONSEN, KONINCKX, CORVELEYN (1978) não acharam diferença significativa na secreção de *LH* nas pacientes com endometriose, porém a resposta da

secreção de progesterona ao estímulo com *LH* foi retardada, evidenciando alguma anomalia de 2ª fase do ciclo. WILLIAMS, OAK, ELSTEIN (1986) também mostraram que a secreção de progesterona é retardada e poderia haver uma disfunção dos mecanismos de inibição exercida pela progesterona à liberação de *LH*, uma vez que a secreção de *LH* pelas pacientes com endometriose não foi suprimida após liberação de progesterona.

Em nossa pesquisa, não houve diferença significativa na secreção de *LH* nos primeiros 10 dias do ciclo. CHEESMAN et al. (1982) estudaram 29 pacientes com endometriose, 18 com infertilidade de outras causas (grupo-controle) e 6 com insuficiência lútea diagnosticada por biópsia endometrial. Houve uma característica comum entre as pacientes com endometriose em relação às dos outros grupos: um 2º pico de *LH* após 2 a 3 dias o 1º pico de *LH*; ambos os picos de *LH* foram menores que a secreção desse hormônio em pacientes do grupo-controle e, quanto mais grave a endometriose, maior a distância entre os picos de *LH*, ou seja, uma secreção de *LH* anômala e com um padrão bifásico. Foi observado, também, que a secreção de pregnanediol estava retardada em relação ao pico de *LH* nas pacientes com endometriose, fazendo com que a função lútea dessas pacientes ficasse mais curta em relação às do grupo controle. Os autores concluíram que tais alterações poderiam sugerir uma secreção inapropriada de *LH* com conseqüente deficiência intrínseca ovariana na secreção de progesterona, fazendo com que as pacientes com endometriose tenham a 2ª fase do ciclo alterada.

Outros autores também constataram uma secreção inapropriada de *LH* em 50% das pacientes com endometriose mínima ou leve se comparadas à do grupo de

mulheres férteis sem endometriose, constituindo-se na anormalidade hormonal mais encontrada nesse grupo de pacientes. Essas evidências poderiam fazer parte de uma série de mecanismos ovarianos intrínsecos que estariam alterados nas pacientes com endometriose e de uma provável disfunção do eixo hipotálamo-hipófise (BANCROFT WILLIAMS, ELSTEIN, 1992).

Em nossa pesquisa, não houve diferença significativa na secreção de *LH* nos primeiros 5 dias do ciclo. Não descartamos que esse hormônio não seja secretado de forma errática posteriormente, apenas constatou-se que, no início da fase folicular, a sua secreção não foi diferente em mulheres com infertilidade e endometriose se comparadas às mulheres férteis com e sem endometriose.

As alterações de tireóide podem associar-se a disfunção ovulatória e infertilidade (BURROW, 1991; SPEROFF et al., 1994). Nenhum estudo conseguiu relacionar tais alterações com endometriose, mesmo comparando as medidas de *TSH* obtidas após estímulo com *TRH* (MUSE, WILSON, JAWAD, 1982; MATALLIOTAKIS et al., 1996). Nossos resultados confirmam essa tendência, pois não houve diferença significativa entre os grupos e nenhuma paciente teve a medida de *TSH* fora dos parâmetros considerados normais. Provavelmente, não há uma alteração na secreção desse hormônio entre as pacientes com infertilidade e endometriose mínima ou leve.

Discute-se muito diagnóstico endoscópico da endometriose, principalmente de lesões mínimas ou leves. KONINCKX (1994) já tinha abordado esse tipo de achado e concluiu que pacientes com endometriose somente teriam a doença após os implantes terem passado por um processo de remodelação, infiltração e ativação imunológica da paciente. Questionamos a presença de implantes subclínicos, uma vez que, se comprovada a existência de alterações hormonais em pacientes com infertilidade e endometriose estadiamento I e II, essas alterações poderiam existir mesmo antes da identificação endoscópica da doença. Portanto, essas pacientes seriam rotuladas como inférteis de causa desconhecida. Estas últimas já apresentam uma série de alterações de secreção hormonal descritas por LEACH et al. (1997) que poderiam justificar sua infertilidade. Ou seja, muitos estudos que comparam pacientes inférteis com endometriose mínima ou leve e inférteis de causa desconhecida estariam comparando a mesma população de mulheres, apenas em momentos diferentes.

Pacientes com infertilidade e endometriose estadiamentos I e II (*American Society for Reproductive Medicine*) teriam uma disfunção na secreção de estradiol e *PRL* na fase folicular precoce e, como provável consequência, um aumento na prevalência de insuficiência lútea. Uma vez que os mecanismos propostos interagem e estão fortemente relacionados com disfunções do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, eles acarretariam a infertilidade nesse grupo de mulheres.

CONCLUSÕES

• Pacientes com infertilidade e endometriose mínima e leve têm a secreção de estradiol significativamente diminuída na fase folicular precoce se comparadas a pacientes férteis com e sem endometriose.

• Pacientes com endometriose mínima e leve apresentam as medidas de *PRL* significativamente superiores às das mulheres férteis sem endometriose, na fase folicular precoce.

6- CONCLUSÕES

• Pacientes com infertilidade e endometriose mínima e leve têm, estatisticamente, uma prevalência de hiperprolactinemia maior quando comparadas as pacientes férteis com e sem endometriose mínima e leve.

• Existe uma associação entre endometriose mínima e leve e insuficiência lútea em pacientes inférteis, diagnosticada por biópsia de endométrio ou progesterona sérica, se compararmos aos grupos de mulheres férteis com ou sem endometriose.

• As alterações na secreção de *PRL*, estradiol e função lútea constituem uma anormalidade hormonal importante nas pacientes com infertilidade e endometriose mínima e leve, podendo explicar sua incapacidade de gestar.

CONCLUSÕES

- Pacientes com infertilidade e endometriose mínima e leve têm a secreção de estradiol significativamente diminuída na fase folicular precoce se comparadas a pacientes férteis com e sem endometriose.

- Pacientes com endometriose mínima e leve apresentam as medidas de *PRL* significativamente superiores às das mulheres férteis sem endometriose, na fase folicular precoce.

7- RESUMO

- Pacientes com infertilidade e endometriose mínima e leve têm, estatisticamente, uma prevalência de hiperprolactinemia maior quando comparadas às pacientes férteis com e sem endometriose mínima e leve.

- Existe uma associação entre endometriose mínima e leve e insuficiência lútea em pacientes inférteis, diagnosticada por biópsia de endométrio ou progesterona sérica, se compararmos aos grupos de mulheres férteis com ou sem endometriose.

- As alterações na secreção de *PRL*, estradiol e função lútea constituem uma anormalidade hormonal importante nas pacientes com infertilidade e endometriose mínima e leve, podendo explicar sua incapacidade de gestar.

RESUMO

A endometriose mínima ou leve está associada com infertilidade, porém até hoje, embora uma série de alterações tenham sido descritas em vários grupos de pacientes, não conseguimos explicar a sua incapacidade para gerar. Nosso método de trabalho consistiu em estudar a fase folicular precoce e a fase lútea de pacientes inférteis com endometriose, estadiamento mínimo ou leve, e pacientes férteis com e sem endometriose.

O grupo I foi formado por dezessete pacientes férteis sem endometriose. O grupo II foi composto por onze mulheres que eram férteis com endometriose mínima ou leve e o terceiro grupo foi composto por dezesseis mulheres inférteis com endometriose, também dos estádios mínimo ou leve. A fase folicular foi avaliada pelas dosagens de estradiol, *FSH*, *LH*, *PRL* e *TSH* nos primeiros cinco dias do ciclo menstrual, e a fase lútea, pela biópsia endometrial e pelas dosagens seriadas de progesterona. O nível de significância foi de 5%.

Não houve diferenças nos níveis de *FSH*, *LH* e *TSH* entre os grupos. Pacientes do grupo III apresentaram os níveis de estradiol menores do que os demais grupos ($p = 0,0037$) e uma prevalência de hiperprolactinemia superior ($p = 0,011$). Pacientes com endometriose apresentaram níveis de *PRL* superiores às de pacientes sem endometriose ($p = 0,049$) e houve uma associação entre infertilidade e endometriose com alterações que foram clinicamente diagnosticadas pela biópsia endometrial ($p = 0,0001$) e pelas medidas seriadas de progesterona ($p = 0,022$).

RESUMO

A endometriose mínima ou leve está associada com infertilidade, porém até hoje, embora uma série de alterações tenha sido descrita nesse grupo de pacientes, não conseguimos explicar a sua incapacidade para gestar. Nosso estudo tem como objetivo estudar a fase folicular precoce e a fase lútea de pacientes inférteis com endometriose, estadiamento mínimo ou leve, e pacientes férteis com e sem endometriose.

O grupo I foi formado por dezesseis pacientes férteis sem endometriose. O grupo II foi composto por sete mulheres que eram férteis com endometriose mínima ou leve e o terceiro grupo foi composto por dezoito mulheres inférteis com endometriose, também dos estádios mínimo ou leve. A fase folicular foi avaliada pelas dosagens de estradiol, *FSH*, *LH*, *PRL* e *TSH* nos primeiros cinco dias do ciclo menstrual, e a fase lútea, pela biópsia endometrial e pelas dosagens seriadas de progesterona. O nível de significância foi de 5%.

Não houve diferença nas medidas de *FSH*, *LH* e *TSH* entre os grupos. Pacientes do grupo III apresentaram as medidas de estradiol menores do que os demais grupos ($p = 0,0027$) e uma prevalência de hiperprolactinemia superior ($p = 0,031$). Pacientes com endometriose apresentam medidas de *PRL* superiores às de pacientes sem endometriose ($p = 0,049$) e existe uma associação entre infertilidade e endometriose com alterações de fase lútea diagnosticadas pela biópsia endometrial ($p = 0,0001$) e pelas medidas seriadas de progesterona ($p = 0,022$).

A secreção alterada de estradiol e prolactina na fase folicular precoce e as alterações de fase lútea em pacientes inférteis com endometriose mínima e leve podem estar associadas à etiologia da infertilidade nesse grupo de mulheres.

8- SUMMARY

SUMMARY

Minor or minimal endometriosis are associated with infertility, although a lot of mechanisms were proposed, we could not explain the incapacity to be pregnant in this group of patients. We studied the early follicular and luteal phases in infertile patients with endometriosis stage I or II and in fertile patients with and without endometriosis.

The group I was formed for sixteen fertile patients without endometriosis, seven fertile patients with endometriosis stage I or II comprised the second group and the group III comprised eighteen infertile subjects with endometriosis stage I or II. In the early follicular phase, between the groups I, II and III was measured LH, FSH, estradiol, TSH and prolactin. Endometrial biopsy and serial progesterone measurements were done to study the luteal phase. The significance level was 5%.

8- SUMMARY

The measurements of TSH, LH and FSH were not significantly different between the groups. The third group showed a lower level of estradiol ($p = 0,0027$) and a higher hyperprolactaemia prevalence ($p = 0,001$). Subjects with endometriosis showed the prolactin levels higher than patients without endometriosis ($p = 0,049$). There were an association between the luteal deficiency, diagnosed by serial progesterone measurements ($p = 0,022$) and endometrial biopsy ($p = 0,0001$) with infertility and endometriosis.

SUMMARY

Minor or minimal endometriosis are associated with infertility, although a lot of mechanisms were proposed, we could not explain the incapacity to be pregnant in this group of patients. We studied the early follicular and luteal phases in infertile patients with endometriosis stage I or II and in fertile patients with and without endometriosis.

The group I was formed for sixteen fertile patients without endometriosis, seven fertile patients with endometriosis stage I or II comprised the second group and the group III comprised eighteen infertile subjects with endometriosis stage I or II. In the early follicular phase, between days 1 and 5, was measured LH, FSH, estradiol, TSH and prolactin. Endometrial biopsy and serial progesterone measurements were done to study the luteal phase. The significance level was 5%.

The measurements of TSH, LH and FSH were not significantly different between the groups. The third group showed a lower level of estradiol ($p = 0,0027$) and a higher hyperprolactinemia prevalence ($p = 0,031$). Subjects with endometriosis showed the prolactin levels higher than patients without endometriosis ($p = 0,049$). There were an association between the luteal deficiency, diagnosed by serial progesterone measurements ($p = 0,022$) and endometrial biopsy ($p = 0,0001$) with infertility and endometriosis.

There were an altered secretion of estradiol and prolactin in the early follicular phase and a luteal deficiency in infertiles patients with endometriosis stage I or II. These alterations could be associated with the infertility in these group of patients.

ANEXOS

ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Gostariamos de convidá-la para participar do estudo "Avaliação da fase folicular precoce e da função lútea em pacientes inférteis com endometriose mínima e leve", tendo como objetivo principal a realização de um trabalho científico para a elaboração de um perfil hormonal de um determinado grupo de pacientes que a Senhora pode enquadrar-se.

A senhora realizará durante os próximos meses coletas de sangue, assim como biópsia de endométrio. Comprometendo-se a realizar anticoncepção com preservativo ou qualquer método natural durante o período em estudo, avisando o investigador se houver atraso menstrual. A biópsia de endométrio oferece uma taxa total de complicações de 3-5%, principalmente em casos onde o médico não tem experiência para realizar o exame.

As medidas hormonais serão feitas até o 5º dia de seu ciclo menstrual, a senhora ficará nas dependências do hospital cerca de 2 horas e fará um jejum prévio de 12 horas. Após o 17º dia de seu ciclo menstrual a senhora fará uma coleta de sangue de 3/3 dias. Os testes serão feitos **ANEXOS** testes. A biópsia de endométrio será realizada no período de 23º até o 26º dias do seu ciclo.

A realização de laparoscopia será plenamente justificável para o sua correta investigação ou realização de anticoncepção definitiva, porém a chance de ocorrer alguma complicação é de 3 para 1033 exames realizados (BATEMAN et al., 1996). A senhora receberá uma avaliação pré-operatória cuidadosa antes de submeter-se à laparoscopia sob anestesia geral.

A senhora terá benefícios diretos ou indiretos com a realização deste estudo, se pertencer ao grupo em estudo estará nos auxiliando a descobrir a causa de sua infertilidade e, se no grupo controle, terá ajudado a sua comunidade e a comunidade científica com a sua participação. Caso a Senhora seja infértil, estes exames e testes fazem parte de sua investigação usual, ou seja, não estaremos acrescentando nenhum exame para a sua investigação, pelo contrário, sua investigação estará sendo mais completa que a investigação das pacientes as quais não participaram deste estudo.

Não quero qualquer tipo de reação alérgica aos fármacos que serão administrados.

Eu, _____, fui informada dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvida, dos desconfortos ou riscos previstos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que novas informações, obtidas durante o estudo, me serão fornecidas e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

O profissional _____
certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Gostaríamos de convidá-la para participar do estudo "Avaliação da fase folicular precoce e da função lútea em pacientes inférteis com endometriose mínima e leve", tendo como objetivo principal a realização de um trabalho científico para a elaboração de um perfil hormonal de um determinado grupo de pacientes que a Senhora pode enquadrar-se.

A senhora realizará durante os próximos meses coletas de sangue, assim como biópsia de endométrio. Comprometendo-se a realizar anticoncepção com preservativo ou qualquer método natural durante o período em estudo, avisando o investigador se houver atraso menstrual. A biópsia de endométrio oferece uma taxa total de complicações de 3-5%, principalmente em casos onde o médico não tem experiência para realizar o exame.

As medidas hormonais serão feitas até o 5º dia de seu ciclo menstrual, a senhora ficará nas dependências do hospital cerca de 2 horas e terá um jejum prévio de 12 horas. Após o 17º dia de seu ciclo menstrual a senhora fará uma coleta de sangue de 3/3 dias. Os testes serão feitos em ciclos diferentes. A biópsia de endométrio será realizada no período de 23º até o 26º dias do seu ciclo.

A realização de laparoscopia será plenamente justificável para o sua correta investigação ou realização de anticoncepção definitiva, porém a chance de ocorrer alguma complicação é de 3 para 1033 exames realizados (BATEMAN et al., 1996). A senhora receberá uma avaliação pré-operatória cuidadosa antes de submeter-se à laparoscopia sob anestesia geral.

A senhora terá benefícios diretos ou indiretos com a realização deste estudo, se pertencer ao grupo em estudo estará nos auxiliando a descobrir a causa de sua infertilidade e, se no grupo controle, terá ajudado a sua comunidade e a comunidade científica com a sua participação. Caso a Senhora seja infértil, estes exames e testes fazem parte de sua investigação usual, ou seja, não estaremos acrescentando nenhum exame para a sua investigação, pelo contrário, sua investigação estará sendo mais completa que a investigação das pacientes as quais não participarem deste estudo.

Nego qualquer tipo de reação alérgica aos fármacos que serão administrados.

Eu, _____, fui informada dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvida, dos desconfortos ou riscos previstos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que novas informações, obtidas durante o estudo, me serão fornecidas e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

O profissional _____ certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

- Fui informada que caso existam danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

ASSINATURA DA PACIENTE:

ASSINATURA DO INVESTIGADOR:

ASSINATURA DO ORIENTADOR:

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACIÉN, P.; LLORET, M.; GRAELLS, M. - Prolactin and its response to the luteinizing hormone-releasing hormone- thyrotropin-releasing hormone test in patients with endometriosis before, during and after treatment with danazol. *Fertil. Steril.*, 51: 774-80, 1989.

ALTMAN, D.G. - *Practical statistics for medical research*. Chapman and Hill, Londres 3ª ed. 1994. 611p.

AYERS, J.W.T.; BIFENBAUM, D.L.; MENON, K.M.I. - Luteal phase dysfunction in endometriosis: elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase. *Fertil. Steril.*, 47 (6): 925-929, 1987.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DALLACH, J.; V. *Function Int. J. Fert.*, 30 (3): 4-6, 1985.

BANCROFT, K.; WILLIAMS, C.A.V.; ELSTEIN, M. - Minimal/mild endometriosis and infertility: A review. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 96:454-60, 1989.

BANCROFT, K.; WILLIAMS, C.A.V.; ELSTEIN, M. - Pituitary-ovarian function in women with minimal or mild endometriosis and otherwise unexplained infertility. *Clin. Endocrinol.*, 36: 177-181, 1992.

BARRY-KINSELLA, C.; SHARMA, S.C.; COTTELL, E.; HARRISON, R.F. - Mid to late luteal phase steroids in minimal stage endometriosis and unexplained infertility. - *Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.*, 54: 113-118, 1994.

BATEMAN, B.G.; KOLP, L.A.; HOEGER, K. - Complications of laparoscopy-operative and diagnostic. *Fertil. Steril.*, 66: 30-5, 1996.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACIÈN, P.; LLORET, M.; GRAELLS, M. - Prolactin and its response to the luteinizing hormone-releasing hormone thyrotropin-releasing hormone test in patients with endometriosis before, during and after treatment with danazol. **Fertil. Steril.**, **51**: 774-80, 1989.
- ALTMAN, D.G. - **Practical statistics for medical research**. Chapman and Hill. Londres. 3^a ed. 1994. 611p.
- AYERS, J.W.T.; BIRENBAUM, D.L.; MENON, K.M.J. - Luteal phase dysfunction in endometriosis: elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase. **Fertil. Steril.**, **47** (6): 925-929, 1987.
- BALLACH, J.; VANRELL, J.A. - Mild Endometriosis and Luteal Function. **Int. J. Fert.**, **30** (3): 4-6, 1985.
- BANCROFT, K.; WILLIAMS, C.A.V.; ELSTEIN, M. - Minimal/mild endometriosis and infertility. A review. **Brit. J. Obstet. Gynaecol.**, **96**:454-60, 1989.
- BANCROFT, K.; WILLIAMS, C.A. V.; ELSTEIN, M. - Pituitary-ovarian function in women with minimal or mild endometriosis and otherwise unexplained infertility. **Clin. Endocrinol.**, **36**: 177-181, 1992.
- BARRY-KINSELLA, C. ; SHARMA, S.C.; COTTELL, E.; HARRISON, R.F. - Mid to late luteal phase steroids in minimal stage endometriosis and unexplained infertility. - **Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.**, **54**: 113-118, 1994.
- BATEMAN, B.G.; KOLP, L. A. ; HOEGER, K. - Complications of laparoscopy-operative and diagnostic. **Fertil. Steril.**, **66**:30-5, 1996.

- BATISTA, M.; CARTLEDGE, T.P.; MERINO, M.J.; AXIOTIS, C.; PLATIA, M.P.; MERRIAM, G.R.; LORIAUX, D.L.; NIEMAN, L.K. - Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function. **Fertil Steril.**, **59**:294-300, 1993.
- BROSENS, I.A.; KONINCKX, P.R.; CORVELEYN, P.A. - A study of plasma progesterone, oestradiol-17B, prolactin and LH levels, and of the luteal phase appearance of the ovaries in patients with endometriosis and infertility. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **85**: 246-250, 1978.
- BURROW, G.N. - The thyroid gland and reproduction. In: YEN, S.S.C. & JAFFE, R.B.- **Reproductive endocrinology**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1991. p.555-575.
- CAHILL, D.J.; WARDLE, P.G.; MAILE, L.A.; HARLOW, C.R.; HULL, M.G.R.- Pituitary-ovarian dysfunction as a cause for endometriosis-associated and unexplained infertility. **Hum. Reprod.** **10**:3142-3146, 1995.
- CANDIANI, G.B.; VERCELLINI, P.; FEDELE, L.; COLOMBO, CANDIANI, M. - Mild endometriosis and infertility: a critical review of epidemiologic data, diagnostic pitfalls, and classification limits. **Obstet. Gynecol. Surv.**, **46** (6): 374-382, 1991.
- CHEESMAN, K.L.; BEM-NUN, I.; CHATTERTON, R.T.; COHEN, M.R. - Relationship of luteinizing hormone, pregnanediol-3-glucuronide, and estriol-16- glucuronide in urine of infertile women with endometriosis. **Fertil. Steril.**, **38** (5): 542-548, 1982.

- CHEESMAN, K.L.; CHEESMAN, S.D.; CHATTERTON, R.T.; COHEN, M.R. – Alterations in progesteron metabolism and luteal function in infertile women with endometriosis. **Fertil. Steril.**, **40** (5): 590-595, 1983.
- CORENBLUM, B.; TAYLOR, P.J. - A rationale for the use of bromocriptine in patients with amenorrhea and normoprolactinemia. **Fertil. Steril.**, **34**:239-43, 1980.
- DELPOZO, E.; WYSS, H.; TOLIS, G.; ALCANIZ, J.; CAMPANA, A. ; NAFTOLIN, F. - Prolactin and deficient luteal function. **Obstet. Gynecol.**, **53**:282-7, 1979.
- DMOWSKI, W.P.; RAO, R.; SCOMMEGNA, A. - The luteinized unruptured follicle and endometriosis. **Fertil. Steril.**, **33** (1): 30-34, 1980.
- DMOWSKI, W.P.; RADWANSKA, E.; BINOR, Z.; RANA, N. – Mild endometriosis and ovulatory dysfunction: effect of danazol treatment on success of ovulation induction. **Fertil. Steril.**, **46** (5): 784-789, 1986.
- FILICORI, M.; BUTLER, J.P.; CROWLEY, W.F. - Neuroendocrine regulation of corpus luteum in the human: evidence of pulsatile progesterone secretion. **J. Clin. Invest.**, **73**:1638-43, 1984.
- GINSBURG, K.A. - Luteal phase defect: Etiology, Diagnosis and Treatment. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, **21** (1):85-104, 1992.
- GLASS, H.R.- Infertility. In: YEN, S.S.C. & JAFFE, R.B.- **Reproductive endocrinology**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1991. p.689-709.
- HANEY, A.F. – Endometriosis-associated infertility – **Ballière's Clinical Obstetrics Gynaecology**, **7** (40): 792-812, 1993.

- HARGROVE, J.T.; ABRAHAM, G.K. - Abnormal luteal function in endometriosis (Abstract). **Fertil. Steril.**, 34:302, 1980.
- HARLOW, C.R.; CAHILL, D.J.; MAILE, L.A.; TALBOT, W.M.; MEARS, J.; WARDLE, P.G.; HULL, M.G.R. - Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 81:426-9, 1996.
- HE, YE. - Prolactin secretion in patients with endometriosis and its relationship to luteal phase defect and infertility. **Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih** 28: 14-7, 1993.
- HIRSCHOWITZ, J.S.; SOLER, N.G.; WORTSMAN, J. - The galactorrhea endometriosis syndrome. **Lancet**, 1: 896-898, 1978.
- INOUE, M.; YOSHIMUNE, K.; HONDA, I.; AWAJI, H.; AKIZAKU, F. - The impact of endometriosis on the reproductive outcome of infertile patients. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 167:278-82, 1992.
- JANSEN, R.P.S. - Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from na artificial insemination by donor program. **Fertil. Steril.**, 46 (1): 141-143, 1986.
- JONES, G.E.S. - Some newer aspects of the management of infertility. **JAMA** 141:1123, 1949.
- JORDAN, J.; CRAIG, K.; CLIFTON, D.K.; SOULES, M.R. - Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. **Fertil. Steril.**, 62:54-62, 1994.

- KISTNER, R.W. – Management of endometriosis in infertile patient. **Fertil. Steril.**, 26 (12):1151-1166, 1975.
- KONINCKX, P.R. & BRONSENS, I.A. - Accuracy of endometrial biopsy dating in relation to the midcycle LH peak. **Fertil. Steril.** 28:443-5, 1977.
- KONINCKX, P.R.; IDE, P.; VANDENBROUCKE, W.; BROSENS, I.A. – News aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility. **J. Reprod. Med.**, 24 (6): 257-260, 1980.
- KONINCKX, P.R. - Is mild endometriosis a disease? **Hum. Reprod.**, 9:2202-11, 1994.
- KRAMER, M.S. - **Clinical epidemiology and biostatistics**. Heidelberg, Springer-Verlag, 1988. 287p.
- KUSUHARA, K. - Luteal function in infertile patients with endometriosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 167:274-7, 1992.
- LEACH, R.E.; MOGHISI, K.S.; RANDOLPH, J.F.; REAME, N.E.; BLACKER, C.M.; GINSBURG, K.A.; DIAMOND, M.P.- Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. **Fertil. Steril.**, 68:413-20, 1997.
- MACHIDA, T.; TAGA, M.; MINAGUCHI, H. – Prolactin secretion in endometriotic patients. **Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.**, 72: 89-92, 1997.
- MATALLIOTAKIS, I.; PANIDIS, D.; VLASSIS, G.; VAVILIS, D.; NEONAKI, M.; KOUMANTAKIS, E. - PRL, TSH and their response to the TRH test in patients with endometriosis before, during, and after treatment with danazol. **Gynecol. Obstet. Invest.**, 42:183-6, 1996.

- patients with endometriosis before, during, and after treatment with danazol. **Gynecol. Obstet. Invest.**, 42:183-6, 1996.
- MATTHEWS, D.E.; FARREWELL, V.T. - **Using and understanding medical statistics.** Karger. Basel. Suíça. 3ª ed. 1996. 246p.
- MATORRAS, R.; RODRÍGUEZ, F.; PÉREZ, C.; PIJOAN, J.L.; NEYRO, J.L.; RODRÍGUEZ-ESCUADERO, F.J. - Infertile woman with and without endometriosis: a case control study of luteal phase and other infertility conditions. **Acta Obst. Gynec. Scand.**, 75: 826-831, 1996.
- MIO, Y.; TODA, T.; HARADA, T.; TERAOKAWA, N.- Luteinized unruptured follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unexplained infertility. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 167:271-3, 1992.
- MOELOECK, F.A ; MOEGNY, E. - Endometriosis and luteal phase defect. **Asia-Oc.-J.-Obstet.-Gynaecol.**, 19(2):171-6, 1993.
- MOON, C.E.; BERTERO, M.C.; CURRY, T.E.; LONDON, S.N.; MUSE, K.N.; SHARPE, K.L.; VERNON, M. W. - The presence of luteinized unruptured follicle syndrome and altered folliculogenesis in rats with surgically induced endometriosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 169:676-82, 1993.
- MUSE, K.N.; WILSON, E.A. - How does mild endometriosis cause infertility?. **Fertil. Steril.**, 38: 145-152, 1982.
- MUSE, K.N.; WILSON, E.A. ; JAWAD, M.J. - Prolactin hyperstimulation in response to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis. **Fertil. Steril.**, 38: 419-422, 1982.

- NISOLLE, M. & DONNEZ, J.- Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. **Fertil. Steril.**, **68**:585-596, 1997.
- NOYES, R.W.; HERTIG, A. T.; ROCK, J. - Dating the endometrial biopsy. **Fertil. Steril.**, **1**:1-25, 1950.
- MATORRAS, R.; RODRÍQUEZ, F.; PIJOAN, J.I.; RAMÓN, O.; TÉRAN, G.G.; RODRÍGUEZ-ESCUADERO, F. - Epidemiology of endometriosis in infertile women. **Fertil. Steril.**, **63** (10): 34-38, 1995.
- OLIVE, D.L.; SCHWARTZ, L.B. - Endometriosis. **N. Engl. J. Med.** **328**:1759-1767, 1993.
- OLIVE, D.L.; HANEY, A .F. - Endometriosis- Associated infertility: A critical review of therapeutic approaches. **Obstet. Gynecol. Surv.**, **41**:538-55, 1986.
- OLIVENNES, F.; FELDBERG, D.; LIU, H.C.; COHEN, J.; MOY, F.; ROSENWAKS, Z. - Endometriosis: a stage by stage analysis - the role of in vitro fertilization. **Fertil. Steril.**, **4** (2): 392-398, 1995.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD - **Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical**. 3ª ed. Buenos Aires, Panamericana. 1994. 88p.
- PALMA DIAS, R.; BRUGNARA, L.; BRUGNARA, L.; CAVAGNOLI, G.; CÉSAR, C.P.; FRONZA, R.; GUGEL, F.; FREITAS, F.; RAMOS, J.G.; PASSOS, E.P.- Indicações e achados diagnósticos em laparoscopias ginecológicas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Rev. ATM** **95/1**, **1**:11-16, 1995.

- PASSOS, E.P.; FREITAS, F.; FACIN, A.C.; CUNHA, J.S.L. - Infertilidade e técnicas de reprodução assistida. In: FREITAS, F.; MENKE, C.H.; RIVOIRE, W.A.; PASSOS, E.P. - **Rotinas em ginecologia**. Artes Médicas. Porto Alegre. 1997. Cap. 38.
- PEARLSTONE, A C.; PANG, S.C.; FOURNET, N. - Ovulation induction in women age 40 or older: the importance of basal follicle-stimulating hormone level and chronological age. **Fertil. Steril.**, **58**:674-9, 1992.
- PITTAWAY, D.E.; MAXSON, W.; DANIELL, J.; HERBERT, C.; WENTZ, A.C. - Luteal phase defects in infertility patients with endometriosis. **Fertil. Steril.**, **39**: 712-713, 1983.
- TONER, J.P.; PHILPUT, C.B.; JONES, G.S.; MUASHER, S.J. - Basal follicle stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. **Fertil. Steril.**, **55**:784-91, 1991.
- RODRIGUES DE LIMA, G.; FREITAS, V.; ZAMITH, R. - Aspectos endócrinos da endometriose. In: RODRIGUES DE LIMA G & BARACAT EC. **Ginecologia Endócrina**. Atheneu, São Paulo, 1995, cap. 23.
- RODRIGUES-ESCUADERO, F.J.; NEYRO, J.L.; CORCOSTEGUI, B.; BENITO, J.A. - Does minimal endometriosis reduce fecundity?. **Fertil. Steril.**, **50** (3): 522-524, 1988.
- RÖNNBERG, L.; KAUPPILA, A.; RAJANIEMI, H. - Luteinizing hormone receptor disorder in endometriosis. **Fertil. Steril.**, **42** (1): 64-68, 1984.

- SAMPSON, J.A. - Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. **Am. J. Obstet. Gynecol.** 14:422-35, 1927.
- SCOTT, R.T.; TONER, J.P.; MUASHER, S.J. - Follicle stimulating hormone on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. **Fertil. Steril.**, 51:651-4, 1989.
- SEPPALA, M.; HIRVONEN, E.; RANTA, T. - Hyperprolactinemia and luteal insufficiency. **Lancet**, 1:229-34, 1976.
- SCHIMIDT, C.L. - Endometriosis: a reappraisal of pathogenesis and treatment. **Fertil. Steril.**, 44 (2): 157-173, 1985.
- SHAW, R.W. - **Endometriosis, current understanding and management.** 2 ed. Glasgow, Blackwell Science Ltda., 1995. 302p.
- SOULES, M.R.; MALINAK, L.R.; BURY, R.; POINDEXTER, A. - Endometriosis and ovulation: A coexisting problem in the infertile female. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 125 (3): 412-417, 1976.
- SPEROFF, L.; GLASS, H.R.; KASE, N.G.- Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action. Regulation of the menstrual cycle. Reproduction and the thyroid. Endometriosis. Female infertility. In: _____ - **Clinical gynecologic endocrinology and infertility.** 5 ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.
- STRAUSS III, J.F. & GURPIDE E. - The endometrium: regulation and dysfunction. In: YEN, S.S.C. & JAFFE, R.B.- **Reproductive endocrinology.** Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1991. p.309-356.

- THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY. - Revised American Fertility Society classification of endometriosis. **Fertil. Steril.**, 43:351-2, 1985.
- TUMMON, I.S.; MACLIN, V.M.; RADWANSKA, E.; BINOR, Z.; DMOWSKI, W.P.
- Occult ovulatory dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained infertility. **Fertil. Steril.**, 50 (5): 716-720, 1988.
- WARDLE, P.G.; MITCHELL, J.D.; MCLAUGHLIN, E.A.; RAY, B.D.; MCDERMOTT, A.; HULL, M.G.R.- Endometriosis and ovulatory disorder: reduced fertilization in vitro compared with tubal and unexplained infertility. **Lancet**, ii 236-9, 1985.
- WILLIAMS, C. A. V.; OAK, M.K.; ELSTEIN, M. - Cyclical gonadotrophin and progesterone secretion in women with minimal endometriosis. **Clin. Reprod. Fertil.**, 4: 259-268, 1986.
- YEN S.S.C.- Prolactin in human reproduction. In: YEN, S.S.C. & JAFFE, R.B.- **Reproductive endocrinology**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1991. p.357-387.