

EXTENSIVO

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
Ginecologia v. 1



Jader Burtet
Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

E-BOOK

ANATOMIA, EMBRIOLOGIA E MALFORMAÇÕES DO TRATO REPRODUTIVO FEMININO

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Márcia Pereira de Araújo

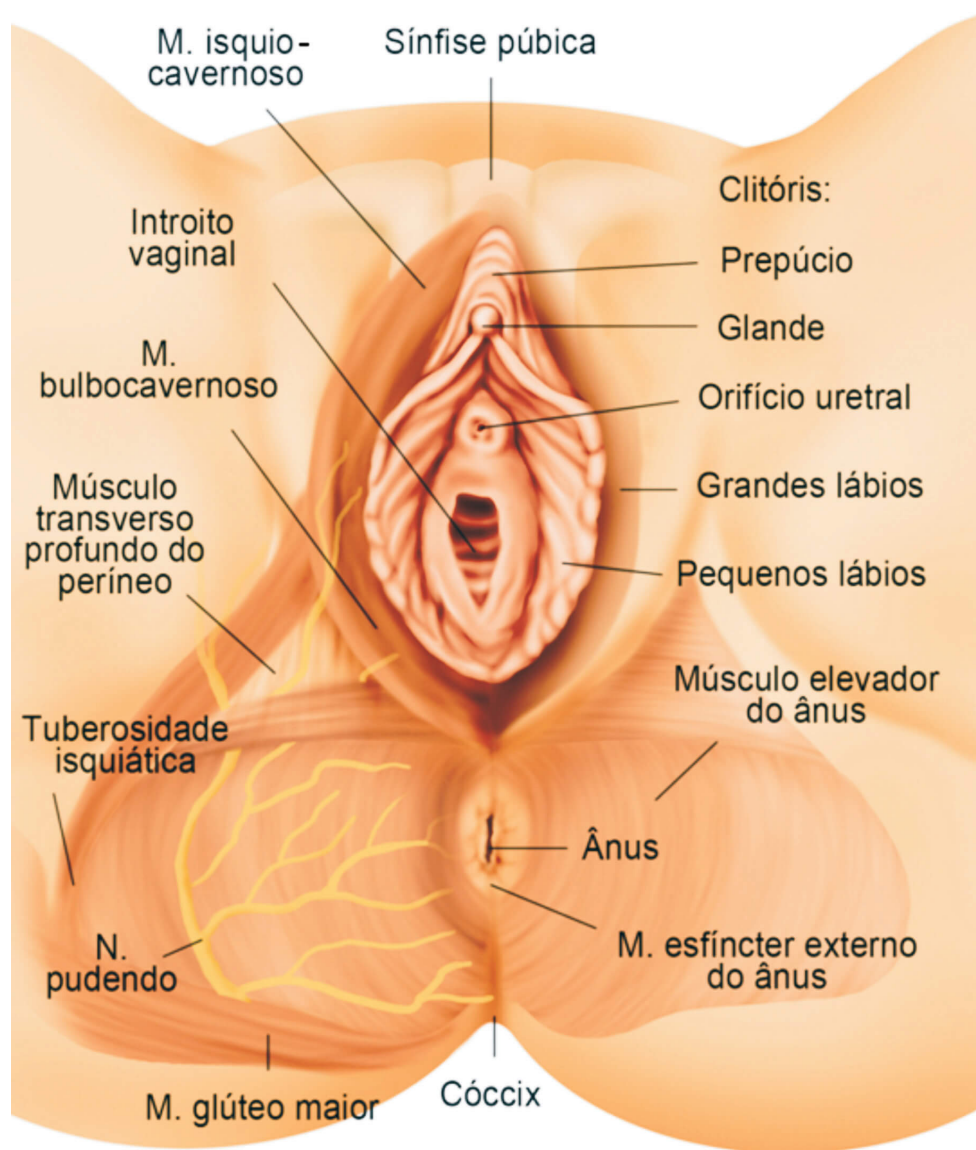
Aline Calixto

Jader Burtet

Quais as **diferenças** entre a **síndrome de Morris** e a de **Rokitansky**?

1.1 ANATOMIA

Figura 1.1 - Anatomia do assoalho pélvico feminino



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

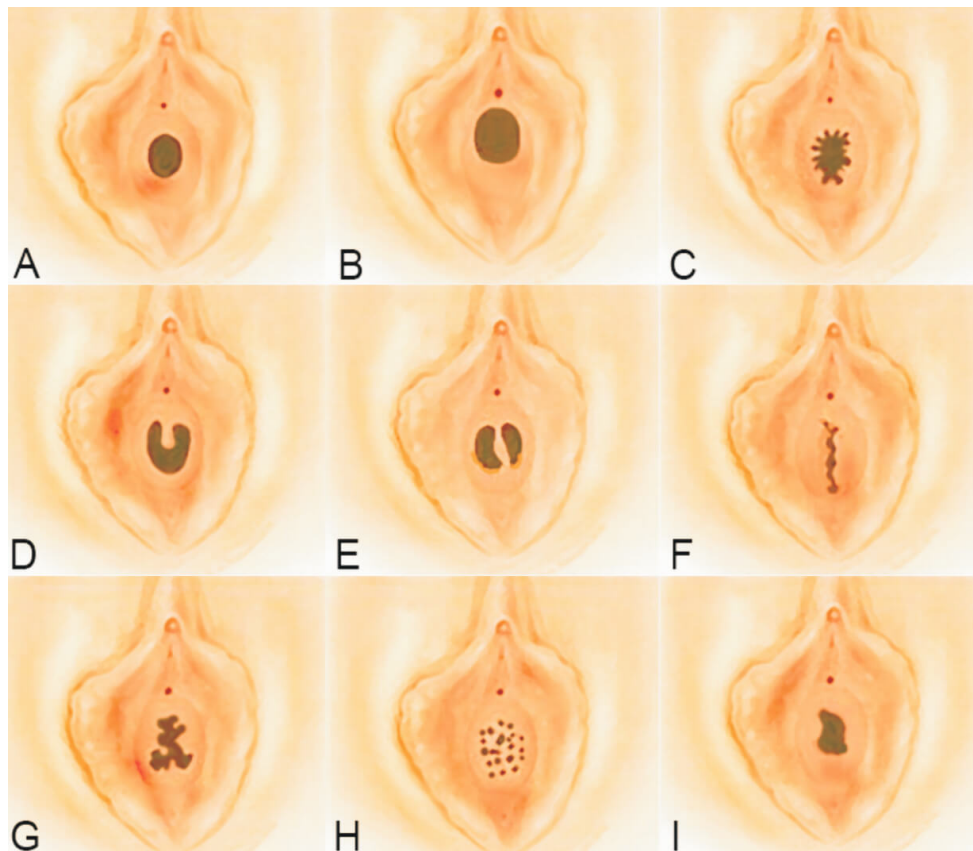
O trato reprodutivo feminino é composto por:

- 1. Estrutura pélvica:** bacia óssea, ligamentos, músculos e estruturas de sustentação;
- 2. Órgãos Genitais Internos – OGI:** ovários, tubas uterinas, útero e vagina;
- 3. Órgãos Genitais Externos – OGE:** vulva, composta por lábios maiores e menores, monte do pube – vênus –, clitóris, vestíbulo e glândulas vaginais maiores – Bartholin – e menores

– Skene. E, ainda, o períneo e a membrana himenal ou hímen, que oclui parcialmente a entrada da vagina até sofrer rotura com o início da atividade sexual, passando a ser constituída por resquícios, denominados carúnculas himenais;

4. Mamas.

Figura 1.2 - Apresentação do hímen



Legenda: (A) e (B) normal e de (C) a (I) com diferentes morfologias, porém ressalte-se que são todos pérvios e permitem o escoamento do sangue menstrual

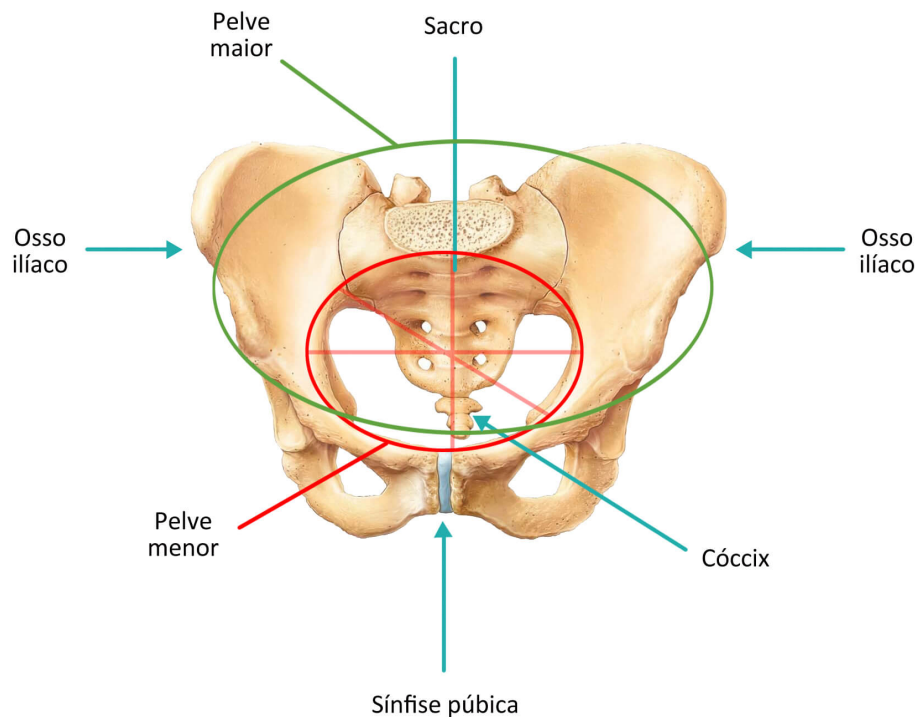
Neste capítulo, serão abordados, exclusivamente, a estrutura pélvica e os OGI e OGEs.

1.2 ESTRUTURA PÉLVICA

1.2.1 Bacia óssea

A pelve é composta por ossos do quadril, sacro e cóccix, formando um anel ósseo no qual são encontrados o sistema reprodutor feminino, o reto e o canal anal. Pode ser dividida também, didaticamente, em pelve verdadeira, menor, e pelve falsa, maior. A linha arqueada, ou abertura superior da pelve – estreito superior –, divide a pelve em maior, superior à linha arqueada, e pelve menor, abaixo da linha arqueada. A pelve verdadeira, ou menor, é formada por dois ossos ilíacos, região sacrococcígea da coluna vertebral e sínfise púbica, sendo seus diâmetros de extrema importância no parto vaginal.

Figura 1.3 - Bacia óssea



1.2.2 Estrutura pélvica muscular – estruturas de sustentação da pelve

Os músculos da pelve feminina compõem dois importantes diafragmas: pélvico e urogenital, que participam da formação e sustentação da pelve.

O diafragma pélvico é composto pelos músculos coccígeo e elevador do ânus. Este último, por sua vez, é uma estrutura essencial de contenção das vísceras pélvicas e o principal elemento do aparelho de sustentação, sendo constituído de três porções: mais interna, que circunda as rafe de abertura para os canais uretral, vaginal e retal, chamada puborretal; e outras duas laterais, chamadas pubococcígea e iliococcígea (Figura 1.4).

O diafragma urogenital é composto pelos músculos transverso profundo do períneo e esfíncter uretral.

Figura 1.4 - Aparelho de sustentação da pelve

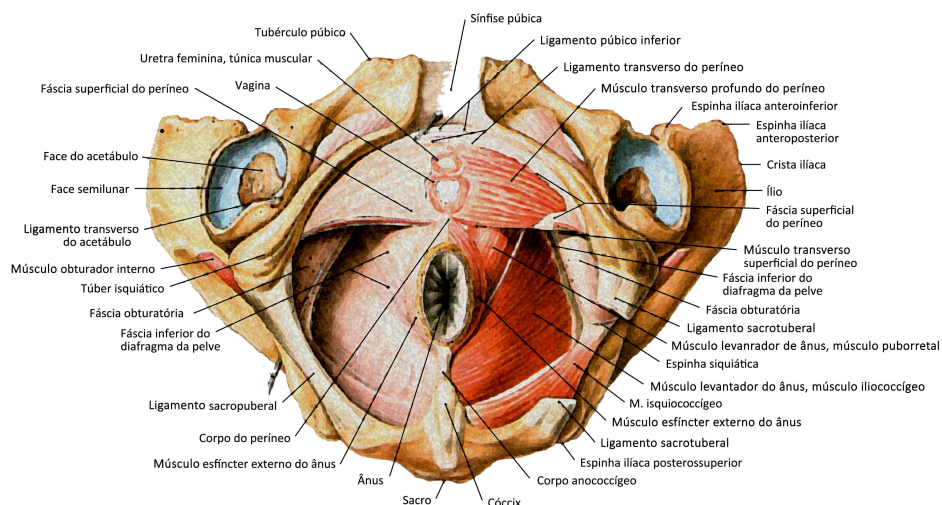
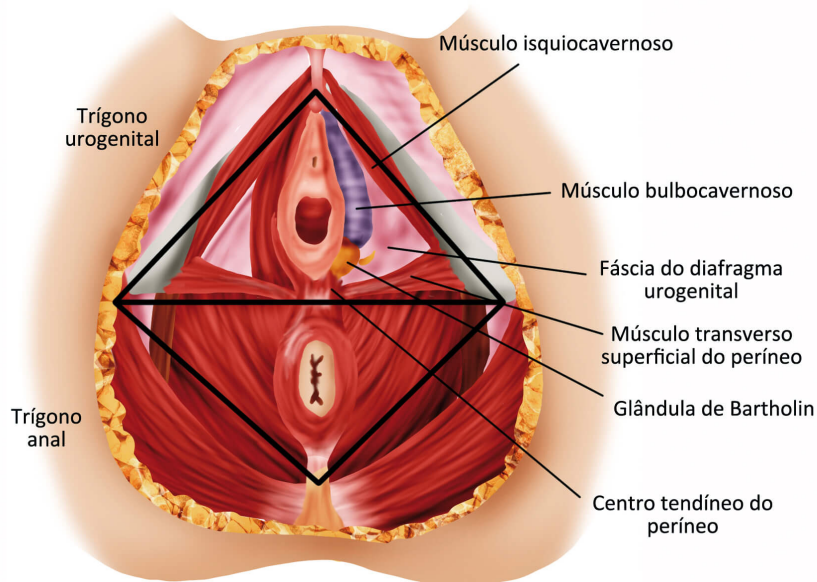
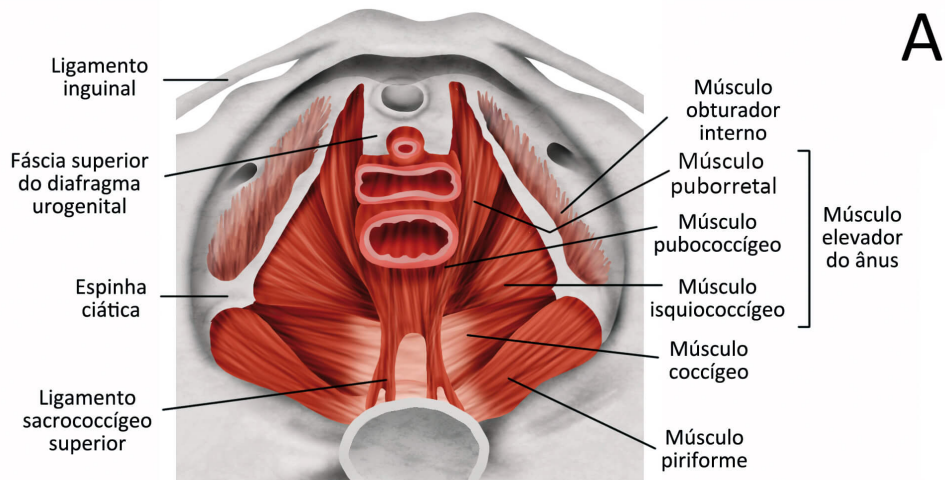


Figura 1.5 - (A) Diafragma pélvico e (B) musculatura superficial do períneo



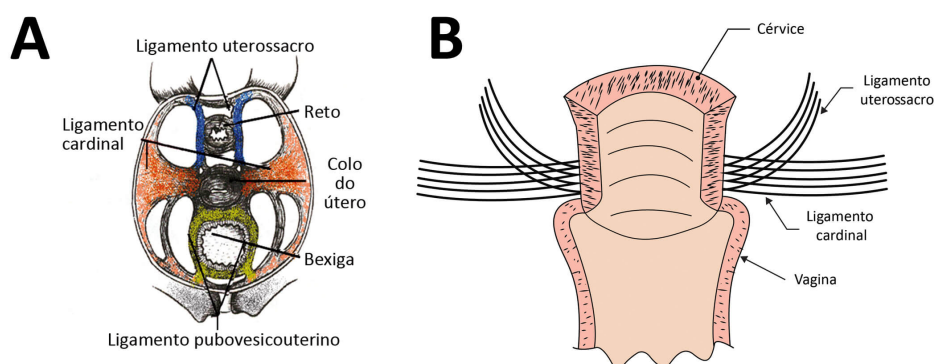
Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

1.2.3 Estruturas de suspensão da pelve

O aparelho de suspensão da pelve é formado pelos ligamentos uterossacos e cardinais – cervical lateral/paramétrios ou, ainda, ligamentos de Mackenrodt. Como são responsáveis pela suspensão da pelve, estão diretamente relacionados à fixação do útero intrapélvico, ou seja, quando lesionados acarretam prolapso uterino. Os ligamentos que sustentam o

útero lateralmente são os cardinais ou paramétrios. Eles se estendem das laterais do colo uterino até os ossos ilíacos. Os uterossacos (Figura 1.6) saem da região posterior do colo uterino e se estendem até o sacro, mantendo o colo elevado e tracionado posteriormente. O ligamento pubovesicouterino, estrutura tendinosa que se estende do púbis até o colo uterino (Figura 1.6), também faz parte da suspensão das estruturas pélvicas.

Figura 1.6 - (A) Aparelho e (B) ligamentos de suspensão do útero: cardinais e uterossacos



1.3 ÓRGÃOS GENITAIS INTERNOS

Os OGI, como já citado, correspondem a ovários, tubas uterinas, útero e vagina.

1.3.1 Vagina

Trata-se de um órgão tubular, constituído de parte muscular e parte membranosa, que une a cérvix uterina, colo do útero, à vulva – porção distal. O fórnice posterior, que corresponde ao espaço posterior entre a cérvix uterina e a parede vaginal, é via de acesso fácil à cavidade peritoneal. Em repouso, suas paredes estão em contato, deixando apenas uma cavidade

virtual. Tem em torno de 7 a 8 cm de comprimento e sofre moldagem durante o coito e o parto, podendo alongar-se.

A parede vaginal é formada pelas camadas mucosa, muscular e adventícia. A camada mucosa é revestida por epitélio escamoso pavimentado estratificado não queratinizado, composto pelas células basais internas, basais externas, intermediárias e superficiais, e sofre influência hormonal, principalmente estrogênica:

- 1. Sob ausência de estrogênio:** predomínio de células basais;
- 2. Sob baixo estímulo estrogênico:** predomínio de células intermediárias;
- 3. Sob elevadas taxas de estrogênio:** predomínio de células superficiais.

Observe, ainda, que esse epitélio não é glandular. A produção da secreção vaginal advém das glândulas cervicais e da transudação por esse epitélio.

Anatômica e embriologicamente, os 2 terços superiores da vagina são considerados genitália interna. O terço inferior da vagina é visto como genitália externa. Esse conceito é fundamental para a compreensão dos distúrbios do desenvolvimento sexual.

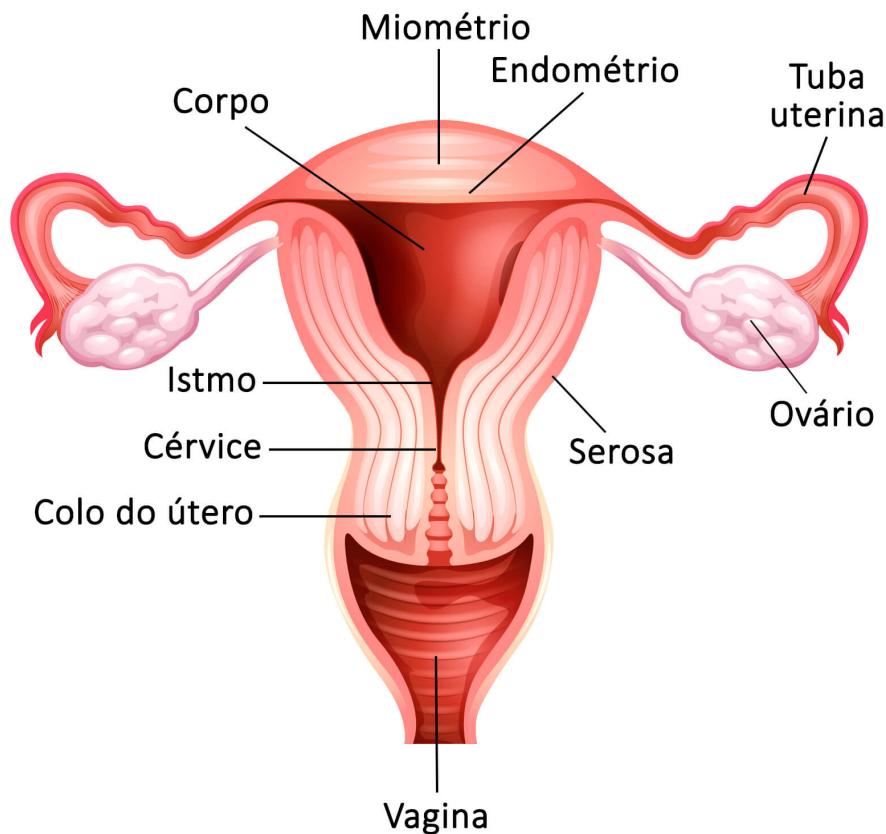
1.3.2 Útero

Trata-se do órgão pélvico, piriforme, de 7 x 4 x 2 cm de dimensões, responsável pelo armazenamento do produto conceptual durante a gestação. É dividido em quatro segmentos: fundo – contato com as tubas uterinas –, corpo, istmo e cérvix – porção uterina localizada na vagina. O corpo do útero é a estrutura responsável por conter a gestação. Segue a formação da parede uterina:

- 1. Endométrio:** parte interna do útero, com revestimento pelo epitélio cilíndrico simples, com células secretoras e ciliadas, numerosas glândulas tubulares simples e estroma de tecido conjuntivo celular ricamente vascularizado. Sofre grande influência hormonal durante o ciclo menstrual e é responsável pela menstruação;
- 2. Miométrio:** formado por camada muscular lisa que sofre hiperplasia e hipertrofia durante a gestação;
- 3. Serosa:** constituída por tecido conjuntivo frouxo e mesotélio.

O colo uterino é a porção mais inferior do útero e é formado por tecido conjuntivo e algumas fibras musculares; comunica-se com a cavidade uterina e vagina e mede 3 cm de comprimento, aproximadamente. O revestimento do canal cervical é denominado endocérvice e composto de epitélio colunar simples. Esse epitélio invagina-se formando as glândulas endocervicais, produtoras de muco. A parte da cérvice que se projeta para a vagina é denominada ectocérvice, formada por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado. Há abrupta transição entre o epitélio pavimentoso estratificado e o colunar simples – junção escamocolunar, que pode estar visível na ectocérvice ou dentro do canal.

Figura 1.7 - Anatomia do aparelho reprodutor feminino



Fonte: adaptado de BlueRingMedia.

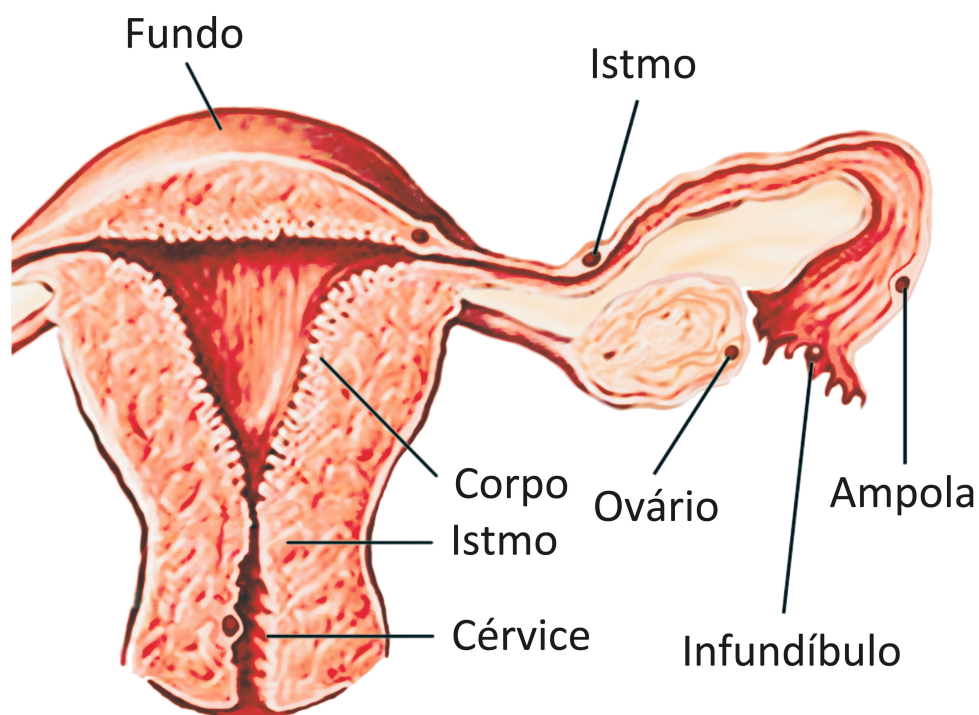
1.3.3 Tubas uterinas

São estruturas tubulares bilaterais, localizadas lateralmente ao útero com uma extremidade aberta para a cavidade peritoneal, em contato com o ovário, e a outra para a cavidade uterina, região cornual do útero. Medem de 10 a 15 cm de comprimento e 1 cm de diâmetro, aproximadamente, e são responsáveis pelo transporte do oócito durante o período ovulatório. São, ainda, importante sítio de encontro dos gametas para a ocorrência da fecundação. Dividem-se em quatro porções anatômicas, seguindo o sentido útero-ovário: intramural, istmo, ampola e infundíbulo (Figura 1.8). A fecundação geralmente acontece na porção ampular da tuba,

que é também o sítio mais comum das gestações ectópicas. A parede das tubas é constituída por três camadas:

1. **Mucosa:** recoberta por epitélio colunar simples, com células ciliadas e não ciliadas – secretoras;
2. **Muscular:** composta por fibras musculares lisas;
3. **Serosa:** formada por tecido conjuntivo frouxo.

Figura 1.8 - Porções anatômicas do útero, tubas uterinas e ovários

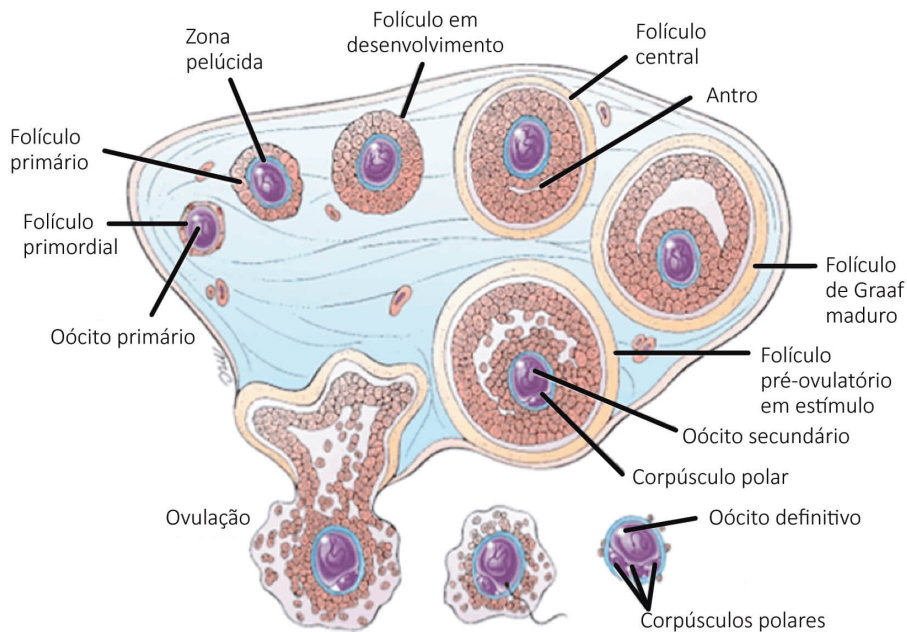


1.3.4 Ovários

São órgãos sexuais endócrinos, pares, de 3 a 4 cm de comprimento, 2 cm de largura e 1 cm de espessura, que produzem e armazenam os gametas femininos e comunicam-se com as tubas por meio das fímbrias na sua porção distal. São formados pelo córtex, periférico, com elevado número de folículos em estágios diferentes de desenvolvimento, e pela

medula com tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, linfáticos e inervação. A mulher contém, aproximadamente, 7 milhões de folículos primordiais na vida intrauterina (20 semanas) e 1 milhão ao nascimento. Destes, 400 a 500 evoluirão até o estágio de ovulação e os demais sofrerão atresia folicular. As fases de evolução folicular são: folículo primordial, folículo primário, folículo secundário ou pré-antral, folículo maduro (Graaf) e folículo atrésico.

Figura 1.9 - Evolução dos folículos ovarianos



1.3.5 Particularidades anatômicas

1.3.5.1 Ligamento largo

Trata-se da denominação dada à dobra do peritônio sobre si mesmo, localizado logo abaixo das tubas e dirigindo-se ao ovário e à face lateral do útero.

1.3.5.2 Paramétrios laterais

Também chamados ligamentos cardinais ou de Mackenrodt. Através deles passam diversos nervos, vasos linfáticos, linfonodos, a artéria uterina e o ureter. Há uma relação de proximidade importante entre a artéria uterina, que passa por cima; e o ureter, que passa por baixo.

1.3.5.3 Períneo

O períneo tem a forma de um losango com limite superior na sínfise púbica, limites laterais nas tuberosidades isquiáticas e limite inferior no cóccix. Os músculos nele contidos são os do diafragma urogenital e outros na camada superficial: bulboesponjoso ou bulbocavernoso, isquiocavernoso e transverso superficial do períneo (Figura 1.5 - B).

1.3.5.4 Centro tendíneo do períneo

Estrutura de confluência das fibras tendíneas dos músculos que compõem o espaço perineal, localiza-se entre a fúrcula vaginal e o ânus.

1.4 ÓRGÃOS GENITAIS EXTERNOS

São constituídos pela vulva e pelo terço inferior da vagina. As estruturas da vulva estão indicadas a seguir.

1.4.1 Clitóris

Órgão constituído por tecido erétil – dois corpos cavernosos que se fundem, formando o corpo do clitóris – e pela glândula, que pode ser vista na mulher em posição de litotomia. É o órgão análogo ao corpo esponjoso do pênis.

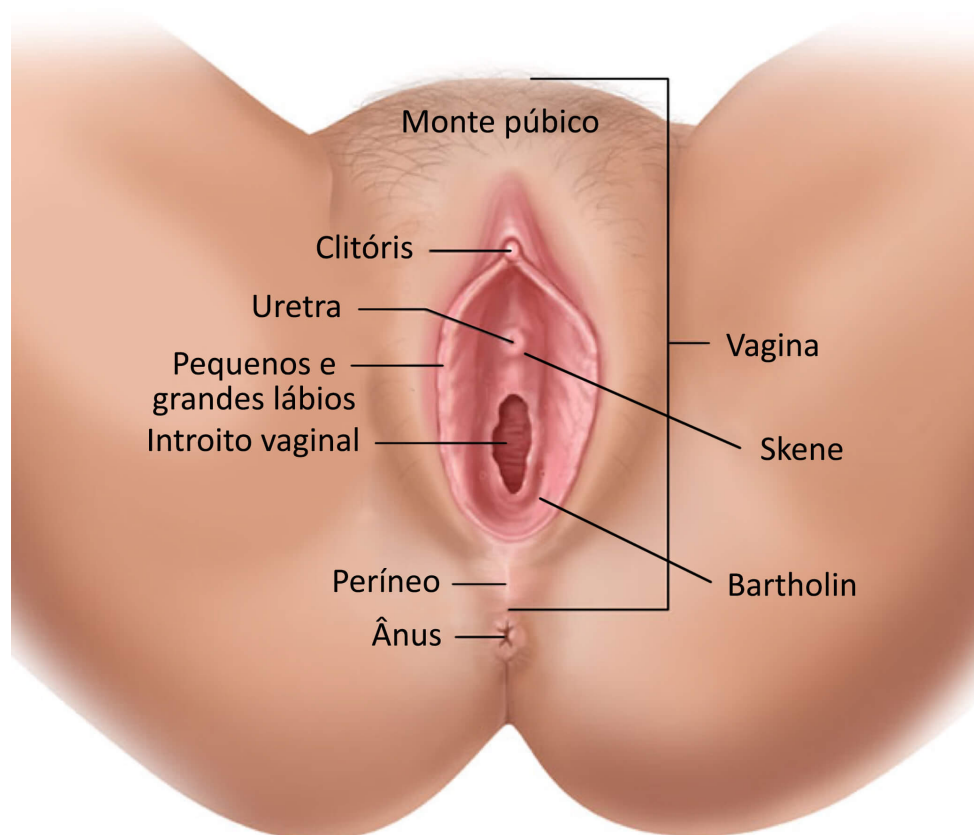
1.4.2 Grandes e pequenos lábios

São estruturas laterais ao introito vaginal, cuja extremidade inferior é denominada fúrcula vulvar ou fossa navicular.

1.4.3 Glândulas de Bartholin e de Skene

As glândulas de Bartholin são estruturas que se localizam na região da fúrcula, lateralmente ao introito vaginal, e têm a função de produzir a lubrificação vulvovaginal. Por sua vez, as glândulas de Skene localizam-se nas laterais do meato uretral. Elas têm por função produzir a lubrificação do meato (Figura 1.10).

Figura 1.10 - Glândulas de Bartholin e de Skene



1.4.4 Inervação, irrigação e drenagem linfática

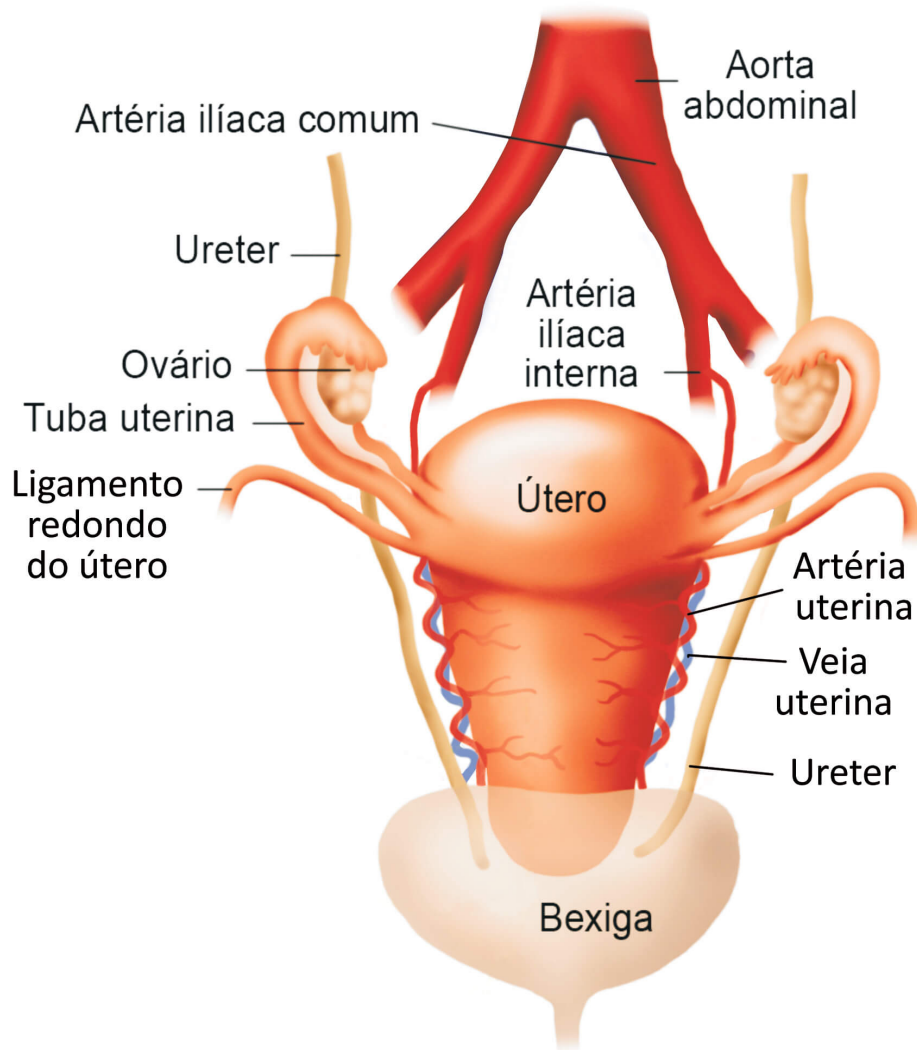
1.4.4.1 Vulva e períneo

- 1. Inervação:** basicamente, o nervo pudendo e seus ramos, derivados das raízes sacrais S2-S4;
- 2. Irrigação:** artéria pudenda interna – ramo da artéria ilíaca interna, também conhecida como artéria hipogástrica;
- 3. Drenagem linfática:** linfonodos inguinais e femorais.

1.4.4.2 Caverna pélvica

- 1. Irrigação:** os ovários são nutridos pelas artérias ovarianas, ramos diretos da artéria aorta. Em algumas pacientes, a artéria ovariana esquerda pode ser ramo da artéria renal esquerda. O útero e as tubas são irrigados pelas artérias uterinas – ramos das artérias ilíacas internas, também denominadas hipogástricas. As ramificações das artérias uterinas se anastomosam com as ovarianas. Já a vagina é irrigada por ramos vaginais da artéria uterina e pela artéria vaginal – também ramo da ilíaca interna. Entretanto, a parte inferior da vagina é irrigada pelos vasos hemorroidários inferiores e pelos ramos da artéria pudenda interna;
- 2. Drenagem linfática:** linfonodos ilíacos, para-aórticos e inguinais.

Figura 1.11 - Sistema principal de irrigação uterina



1.5 EMBRIOLOGIA DOS ÓRGÃOS GENITAIS

No início da vida intrauterina, nos embriões de ambos os sexos, existe um par de gônadas indiferenciadas juntamente a um sistema de ductos: os ductos de Müller, ou paramesonéfricos; e os ductos de Wolff, ou mesonéfricos. Os ductos de Müller são o primórdio da genitália interna feminina, e os ductos de Wolff, o primórdio da genitália interna masculina.

1.5.1 Gônadas

As gônadas, indiferenciadas até a quinta semana de vida intrauterina, são geneticamente programadas para diferenciação em tecido ovariano em todos os indivíduos. Nos indivíduos que apresentam cromossomo Y, existe um gene que não tem analogia com o cromossomo X, chamado SRY. Esse gene transcreve a proteína fator de diferenciação testicular TDF – do inglês *Testis-Determining Factor* –, cuja ação é transformar a gônada indiferenciada em testículo. A presença de TDF leva ao desenvolvimento testicular, e a sua ausência, ao desenvolvimento ovariano. Para tanto, outros genes gonadais importantes são SF-1, SOX9, WT1, WNT4 e DAX-1. Assim, a formação testicular é um processo ativo, dependente do SRY e do TDF, enquanto a diferenciação ovariana é um processo passivo.

1.5.1.1 Testículos e genitália masculina interna e externa

Com a diferenciação da gônada em testículo, ocorre a formação das células de Sertoli, as quais secretam o hormônio antimülleriano no período da sétima a oitava semana de desenvolvimento. Este hormônio provoca:

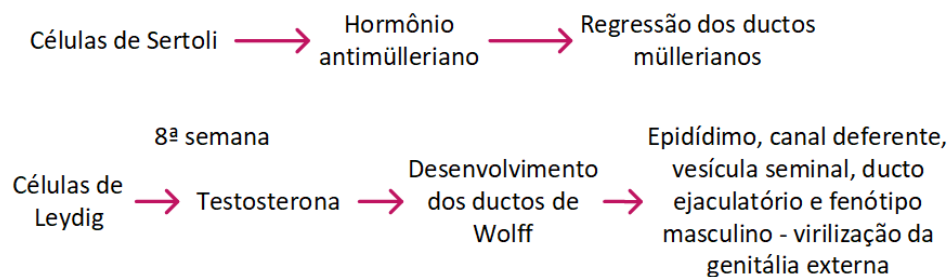
1. Regressão do sistema paramesonéfrico – ductos müllerianos –, e sua involução completa-se com 9 a 10 semanas de gestação;
2. Controle do desenvolvimento do gubernáculo, imprescindível para a descida transabdominal dos testículos;
3. Produção da proteína ligadora de androgênios.

Na gônada indiferenciada, a partir das células mesenquimais, surgem as células de Leydig (testiculares), que passam a secretar testosterona por volta da oitava semana de gestação. A testosterona age de forma parácrina nos ductos

mesonéfricos ipsilaterais (ductos de Wolff) para promover a diferenciação do ducto em epidídimo, canal deferente, vesícula seminal, parte da próstata e ducto ejaculatório. A testosterona e a diidrotestosterona são essenciais para o desenvolvimento do fenótipo masculino, controlando a diferenciação e o crescimento da genitália interna e externa e a diferenciação masculina primária do cérebro.

Assim, na sétima semana, por ação do TDF, ocorre a transformação dos cordões sexuais em túbulos seminíferos, e, logo a seguir, as células de Sertoli passam a secretar o hormônio antimülleriano. Paralelamente, inicia-se a produção de testosterona no testículo, responsável pelo desenvolvimento dos ductos mesonéfricos (ductos de Wolff) e pela virilização da genitália externa.

Figura 1.12 - Embriologia do aparelho reprodutor masculino



Fonte: elaborado pelos autores.

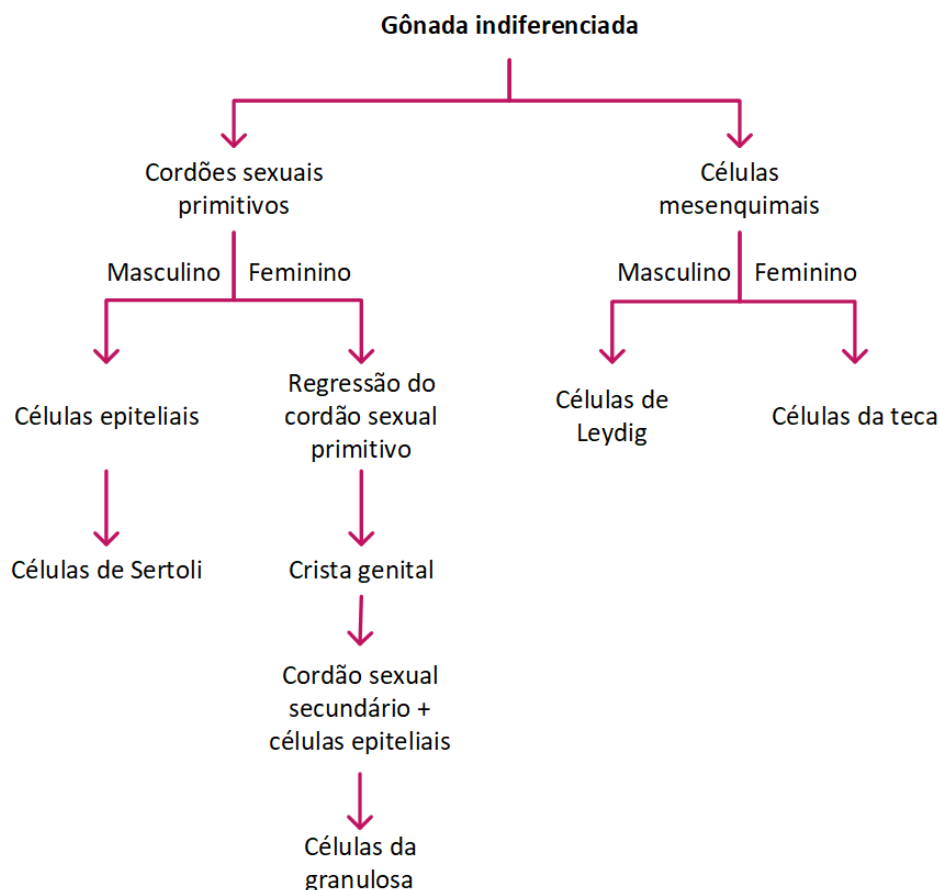
1.5.1.2 Ovários

Na ausência do gene SRY (cromossomo X) não há transcrição do TDF, assim a gônada bipotencial se desenvolve para formar ovários. As células germinativas nos embriões XX sofrem mitose e atingem de 6 a 7 milhões de células (máximo) com 20 semanas de gestação, já apresentando

estroma e folículos primordiais com oócito. No terceiro trimestre, o oócito sofre meiose, que se interrompe na meiose I na fase de prófase I, até a menarca, quando há ovulação. Vale ressaltar que a atresia dos oócitos inicia-se intraútero.

No período fetal, estima-se haver cerca de 7 milhões de células germinativas. Por atresias sucessivas, na ocasião do nascimento, há cerca de 1 milhão dessas células. Na puberdade, restam aproximadamente 400.000 células, das quais cerca de 400 são ovuladas na menarca.

Figura 1.13 - Diferenciação gonadal



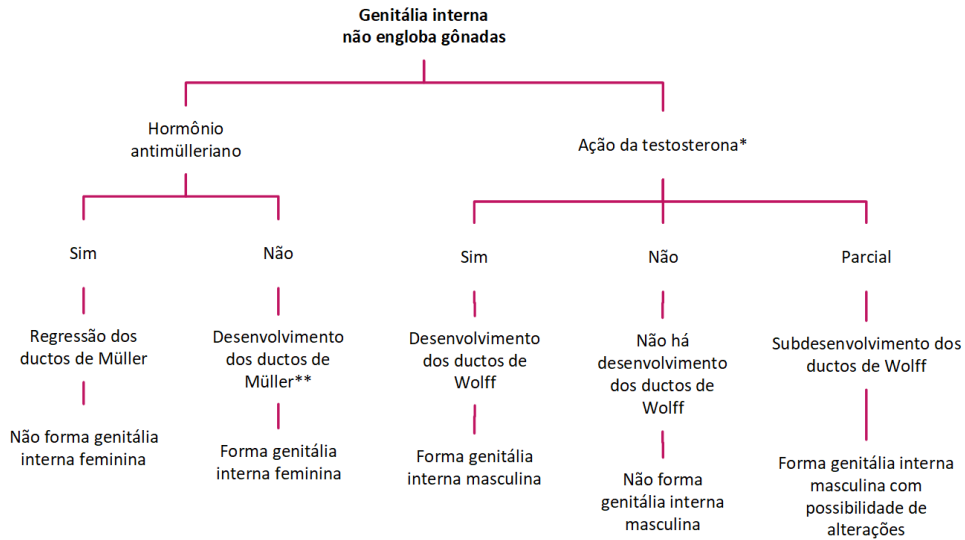
Fonte: elaborado pelos autores.

1.5.2 Útero, tubas uterinas e 2 terços superiores da vagina

No embrião masculino, há a produção do hormônio antimülleriano, que promove a regressão dos ductos de Müller. A testosterona secretada diferencia os ductos de Wolff nos órgãos genitais internos masculinos – epidídimo, ducto deferente, vesícula seminal, parte da próstata, uretra prostática e membranosa e pênis –, como já visto. Entretanto, os órgãos genitais internos femininos desenvolvem-se passivamente; na ausência de hormônio antimülleriano, os ductos de Müller seguem seu desenvolvimento, dando origem ao útero, às trompas e aos 2 terços superiores da vagina. E, como não há secreção de testosterona, os ductos de Wolff involuem.

Na oitava semana, aproximadamente, inicia-se a fusão dos ductos de Müller pela parte inferior, formando o útero, as tubas e os 2 terços superiores da vagina. O terço distal da vagina provém do tubérculo genital, que passa a sofrer diferenciação na genitália externa feminina no final do terceiro mês. Em algumas mulheres, os remanescentes embrionários dos ductos de Wolff podem ser identificados como estruturas saculares nos fôrnices vaginais. Essas estruturas são denominadas cistos de Gartner (Figura 1.15), os quais podem ser encontrados em algumas mulheres durante o exame especular e não provocam nenhum sintoma nem necessitam de intervenção.

Figura 1.14 - Desenvolvimento da genitália interna

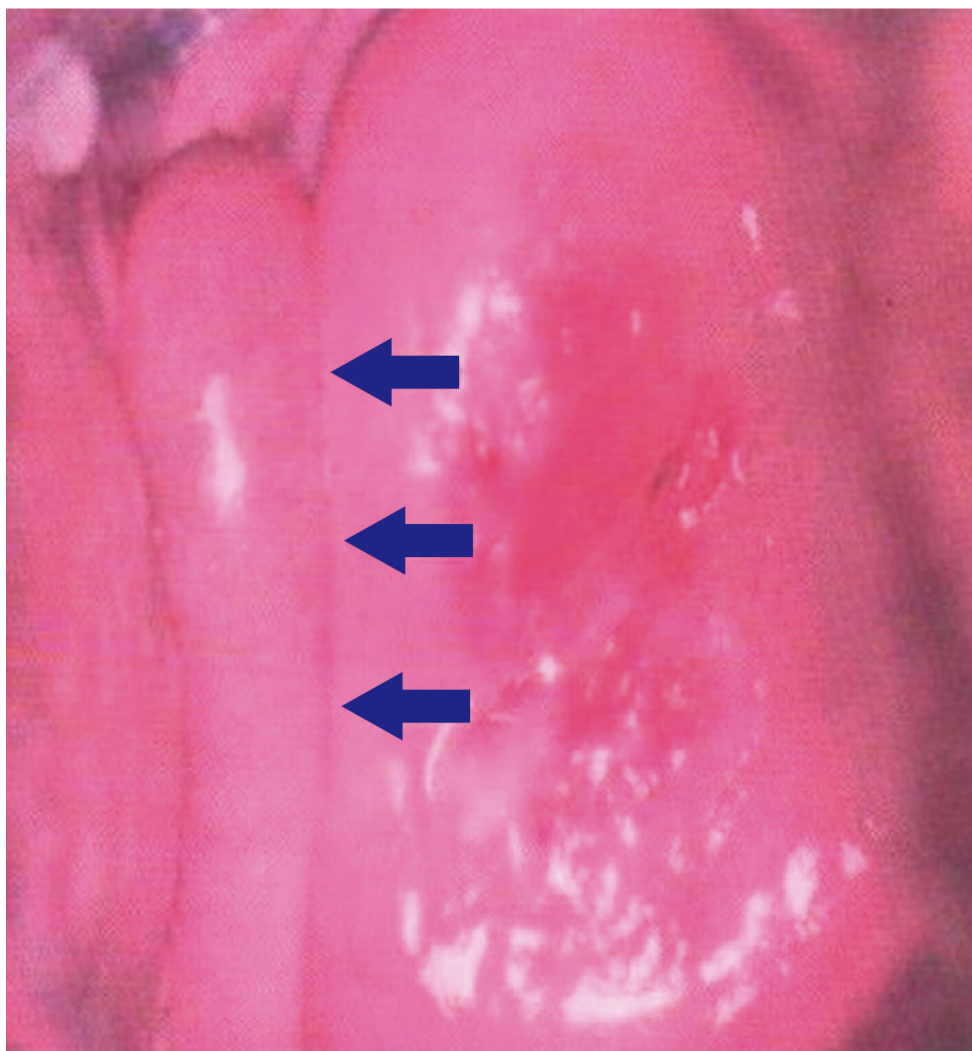


Nota: Atenção, é possível ter nenhuma genitália interna – quando há hormônio antimülleriano e não há ação da testosterona –, por exemplo na síndrome de Morris.

Legenda: *Depende da produção da testosterona e da presença de seus receptores funcionantes; ** Pode haver defeitos neste desenvolvimento e levar a malformações uterinas e vaginais.

Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 1.15 - Estrutura no fórnice vaginal direito (seta): são os cistos de Gartner, estruturas remanescentes dos ductos de Wolff que podem ser encontradas em algumas mulheres durante o exame especular



Em torno de 12 semanas de gestação, o corpo e o colo uterino sofrem diferenciação, e o polo superior do útero mantém um septo espesso na linha média, que regride por completo com 20 semanas de idade gestacional. Falhas na fusão lateral dos dois ductos müllerianos ou na reabsorção desse septo uterino causam cornos uterinos separados ou algum grau de septo uterino persistente mediano.

Figura 1.16 - Embriologia dos órgãos genitais

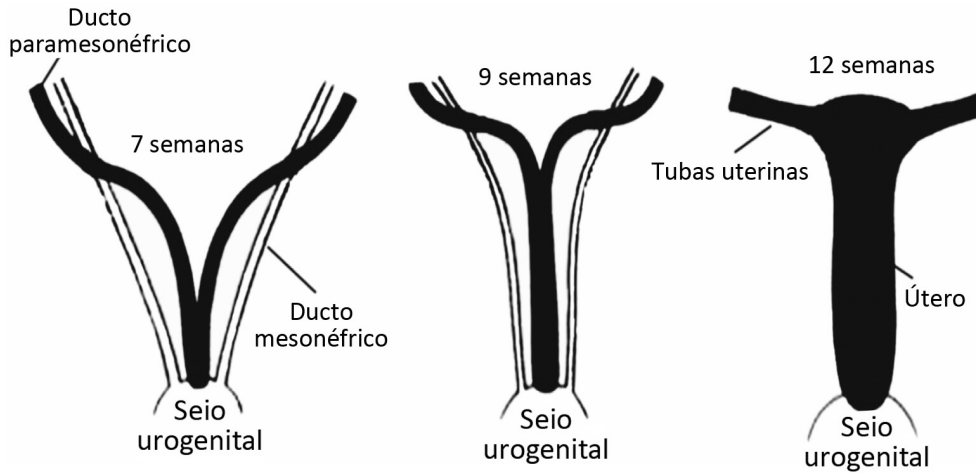
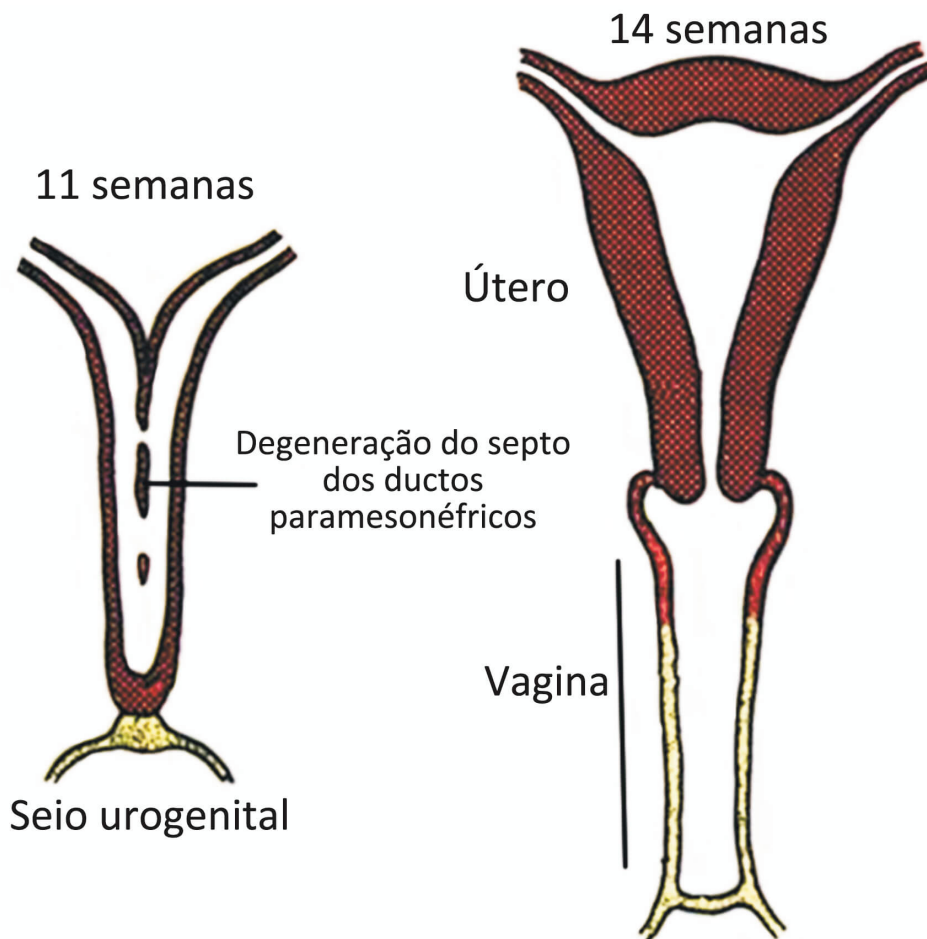


Figura 1.17 - Desenvolvimento dos órgãos genitais femininos na décima primeira e na décima quarta semana



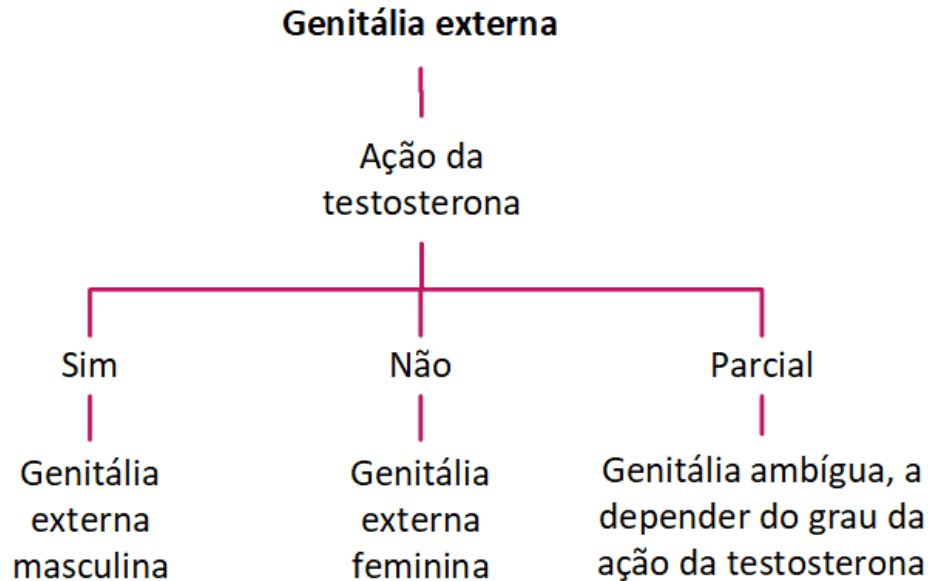
Quadro 1.1 - Origem embrionária dos aparelhos reprodutores feminino e masculino

Estruturas embrionárias	Sexo feminino	Sexo masculino
	Útero	
Ducto paramesonéfrico – ductos müllerianos	Tubas uterinas 2 terços superiores da vagina	-
Ducto mesonéfrico – ducto de Wolff	Ducto de Gartner	Epidídimo, canal deferente, vesícula seminal, ducto ejaculatório
Tubérculo genital	Genitália externa feminina – vulva e terço inferior da vagina	Genitália externa masculina

1.5.3 Órgãos genitais externos

O tubérculo genital é uma estrutura existente nos embriões de ambos os sexos. Se não houver estímulo hormonal, ocorrerá diferenciação na vulva e no terço inferior da vagina. Todos os tubérculos genitais são biologicamente programados para se diferenciar em genitália externa feminina. Nos embriões XY, em que há produção de testosterona, ocorre a conversão periférica desse hormônio em diidrotestosterona. Esta, por sua vez, diferencia o tubérculo genital em genitália externa masculina – pênis e bolsa escrotal. Portanto, para a genitália externa ser masculina, é necessário o estímulo androgênico.

Figura 1.18 - Desenvolvimento da genitália externa



Fonte: elaborado pelos autores.

1.6 DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL E MALFORMAÇÕES GENITAIS

A fecundação define o sexo genético por meio dos cromossomos transmitidos pelos pais, resultando em sexo feminino 46,XX ou sexo masculino 46,XY. Os Distúrbios do Desenvolvimento Sexual (DDSs) podem ser classificados em XY ou XX. O DDS XY, no passado chamado pseudo-hermafroditismo masculino, é o indivíduo geneticamente programado para ser do sexo masculino que sofre feminização da sua genitália. O DDS XX, antigamente denominado pseudo-hermafroditismo feminino, é o indivíduo geneticamente programado para ser do sexo feminino que sofre masculinização da sua genitália.

1.6.1 Distúrbios do desenvolvimento sexual

Os estados intersexuais são o resultado de uma diferenciação imperfeita ou incompleta dos órgãos genitais, em nível genético ou inorgânico, resultando em genitália ambígua. Geralmente, podem ser:

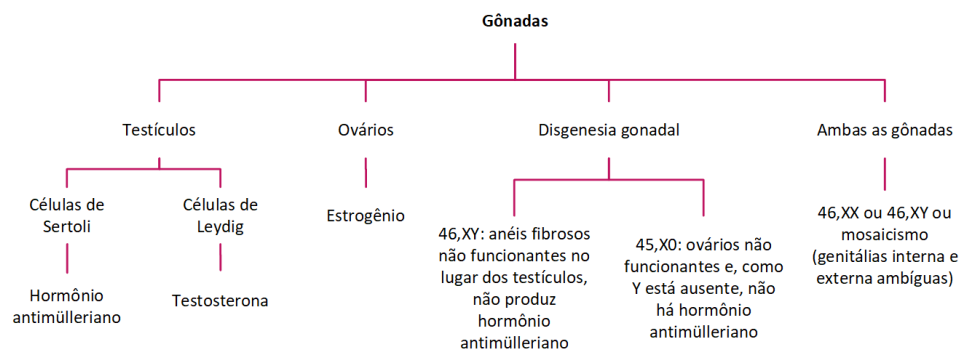
- 1. DDS ovotesticular – no passado, denominado hermafroditismo verdadeiro:** é a coexistência de ovários e testículos em um mesmo indivíduo. É um caso raro e a sua etiologia é cromossômica;
- 2. DDS XX – antigamente, chamado pseudo-hermafroditismo feminino:** corresponde a indivíduos geneticamente do sexo feminino que apresentam virilização da genitália externa. Geralmente, estão associados à hiperplasia congênita de suprarrenal;
- 3. DDS XY – no passado, denominado pseudo-hermafroditismo masculino:** diz respeito a indivíduos geneticamente do sexo masculino que apresentam feminilização da genitália externa.

Para melhor entendimento das alterações apresentadas a seguir, a compreensão de alguns conceitos é fundamental. O sexo de um indivíduo é um conjunto de características genéticas, gonadais, somáticas e biopsicossociais. Não basta apenas uma delas para que se determine, com precisão, a sexualidade de uma pessoa. O sexo genético é definido na fecundação: XX ou XY. Para o sexo gonadal, é fundamental a presença ou a ausência do cromossomo Y. Quanto ao sexo somático, os aspectos da genitália interna desenvolvem-se com a manutenção ou a involução dos ductos de Wolff e Müller, levando à formação de epidídimos, ductos deferentes ou então tubas, útero e porção superior da vagina. No entanto, a morfologia da genitália externa caracteriza-se na dependência da presença ou da ausência de androgênios:

quando presentes, há o desenvolvimento de falo e bolsa escrotal; quando ausentes, de clitóris e de lábios maiores e menores.

Quando quaisquer dessas características sofrem alteração no seu curso normal de desenvolvimento, temos os DDSs. Entre eles, os mais comuns e importantes estão descritos a seguir.

Figura 1.19 - Desenvolvimento gonadal



Fonte: elaborado pelos autores.

1.6.1.1 Distúrbio do desenvolvimento sexual ovotesticular

Antigamente denominado hermafroditismo verdadeiro, é uma doença rara que se caracteriza por tecido gonadal masculino e feminino. Pode apresentar cariótipo 46,XX (70% dos casos aproximadamente), 46,XY (7%) e mosaïcismo (10 a 40%). Pode, ainda, apresentar-se com genitália interna e externa ambígua.

A quantidade de hormônio antimülleriano e de testosterona presentes determina o grau de masculinização ou feminilização dos sistemas ductais internos (genitália interna). Em geral, a genitália externa é ambígua e submasculinizada devido à quantidade insuficiente de

testosterona. A maioria das pacientes apresenta vagina, e o útero pode ser normal e funcional, hipoplásico, vestigial ou totalmente ausente; logo, há pacientes que menstruam. O desenvolvimento genital externo reflete o nível de produção de androgênio e de exposição a ele. Vale ressaltar que 3 quartos desenvolvem ginecomastia e metade menstrua após a puberdade.

A genética e a fisiopatologia da doença não estão bem estabelecidas, mas acredita-se que há translocação dos genes determinantes de testículo do cromossomo Y para o cromossomo X, ou um autossomo e mutações autossômicas dominantes que promovam o desenvolvimento de testículos na ausência de um cromossomo Y. O diagnóstico é firmado por cariótipo e histopatológico das gônadas.

Esse distúrbio pode ser assim caracterizado:

1. São encontrados, no mesmo indivíduo, tecidos ovarianos e testiculares; quando existe a associação de ambos na mesma gônada, é denominada ovotestículo ou ovoteste;
2. **Cariótipo:** 46,XX ou 46,XY ou diferentes formas de mosaicismos;
3. **Gônadas:**
 - a) Alternante: ovário de um lado e testículo do outro;
 - b) Unilateral: ovoteste de um lado e testículo ou ovário do outro;
 - c) Bilateral: quando ambas as gônadas são ovoteste.
4. **Genitália externa:** varia de feminina a tipicamente masculina e pode apresentar-se como genitália ambígua.

Figura 1.20 - Forma ovotesticular



1.6.1.2 Inversão de gênero 46,XX

Trata-se de uma síndrome rara de “inversão de gêneros”, em que o gênero cromossômico 46,XX não é condizente com o gênero das gônadas, que são testiculares. Em 90% dos casos, há transferência do gene SRY, que transcreve a proteína TDF, do cromossomo Y para o X durante a meiose masculina. A maioria apresenta-se estéril, com desenvolvimento genital normal e padrão normal de desenvolvimento de pelos, porém tem baixa estatura. Na puberdade, apresentam ginecomastia, hipogonadismo e infertilidade.

1.6.1.3 Distúrbio do desenvolvimento sexual XX

Nos DDSs XX, há discordância entre o sexo gonadal e a genitália externa.

- 1. Etiologia:** hiperplasia adrenal congênita e ingestão materna de esteroides androgênicos;
- 2. Cariótipo:** 46,XX;
- 3. Gônadas:** ovários;
- 4. Genitália interna:** normal, pois não há produção do hormônio antimülleriano. Assim, ocorre o desenvolvimento normal dos ductos müllerianos e, conseqüentemente, formação da genitália interna feminina. Vale ressaltar que os ovários não produzem quantidade suficiente de androgênios para promover o desenvolvimento dos ductos de Wolff. Portanto, as tubas uterinas, o útero e a parte superior da vagina são normais;
- 5. Genitália externa:** como a genitália externa é suscetível à presença de androgênios, há masculinização em graus variáveis pelo excesso desse hormônio. Observam-se graus variados de aumento de clitóris, fusão labial e anormalidades da uretra e vagina, dependendo do tempo e do grau de exposição ao androgênio em fase intrauterina;

1.6.1.4 Hiperplasia congênita de suprarrenal – HCSR

É uma síndrome caracterizada principalmente por deficiência no mecanismo que envolve, em especial, a enzima 21-hidroxilase. Na falta ou na ausência dessa enzima, há acúmulo da substância precursora – 17-hidroxiprogesterona –, cujos altos níveis séricos confirmam o diagnóstico. A deficiência da 21-hidroxilase acarreta redução na produção de cortisol, levando ao aumento na produção de ACTH, hormônio adrenocorticotrófico, que estimula a produção hormonal da suprarrenal – hiperplasia de suprarrenal, com aumento na produção de androgênios. As deficiências de 11-beta-hidroxilase e 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase são causas menos comuns de HCSR. A HCSR ocasionada por deficiência da 21-hidroxilase é a causa endócrina mais frequente de ambigüidade sexual e pode apresentar-se clinicamente das seguintes formas:

1. A variedade perdedora de sal é a mais grave e caracteriza-se por grave deficiência de cortisol e aldosterona, resultando em perda de sal e desidratação, além de virilização;
2. A forma virilizante simples é menos grave, e níveis elevados de ACTH são capazes de orientar suficiente produção de glicocorticoide e mineralocorticoide, a ponto de impedir o colapso circulatório. Há masculinização da genitália externa;
3. A forma não clássica não se torna aparente até a adolescência ou o início da idade adulta, quando níveis anormalmente altos de androgênio causam hirsutismo e irregularidade menstrual. Não há genitália externa ambígua.

Figura 1.21 - Hiperplasia congênita de suprarrenal



Figura 1.22 - Forma XX



1.6.1.5 Distúrbio do desenvolvimento sexual XY

- 1. Etiologia:** deficiência na síntese ou na ação da testosterona;
- 2. Cariótipo:** 46,XY;
- 3. Gônadas:** testículos;
- 4. Genitália interna:** há involução dos ductos de Müller sem o desenvolvimento normal dos ductos de Wolff por ação inexistente ou incompleta da testosterona, com graus variáveis de feminilização;
- 5. Genitália externa:** dúbia ou feminina;
- 6. Causas:** diversas deficiências enzimáticas envolvidas na esteroidogênese podem ser responsáveis pela incapacidade de síntese da testosterona. Já nas causas de deficiência de ação desta, temos a síndrome do testículo feminilizante ou síndrome de Morris – fenótipo completamente feminino, cariótipo XY e testículos – como o exemplo mais comum.

1.6.1.6 Síndrome de Morris – síndrome da insensibilidade completa aos androgênios

Caracteriza-se pela atividade androgênica por insensibilidade completa aos androgênios. A herança é recessiva, ligada ao X. Devem-se remover os testículos após a puberdade, entre 16 e 18 anos, devido à chance de malignização – por serem intraperitoneais e, com isso, sujeitos a temperaturas mais elevadas do que as da bolsa escrotal. A reposição hormonal estrogênica é obrigatória nesses casos. Não é necessária a reposição de progesterona, pois a paciente não apresenta útero.

Não há resposta aos androgênios, havendo aumento compensatório na produção desse hormônio, que sofre aromatização periférica, formando estrogênios, responsáveis pelo desenvolvimento sexual secundário feminino – fenótipo feminino.

A genitália externa é claramente feminina, devido à insensibilidade completa aos androgênios, e os pelos pubianos e axilares são escassos ou ausentes. As mamas apresentam desenvolvimento normal.

Os testículos produzem fator antimülleriano, com regressão dos ductos de Müller, logo a genitália interna não é feminina: vagina em fundo cego + ausência de útero + ausência de tubas + 2 terços superiores da vagina são ausentes – vagina curta. Como há insensibilidade ao androgênio, não há resposta androgênica nos ductos de Wolff, acarretando ausência de genitália interna masculina. Portanto, não há genitália interna masculina nem feminina.

Exames laboratoriais indicam testosterona normal para o sexo masculino, bem como LH e FSH normais. O diagnóstico é

feito com base nos seguintes achados: amenorreia primária + desenvolvimento normal das mamas + pelos axilares e pubianos escassos ou ausentes + vagina curta + ausência de útero + alterações laboratoriais descritas + cariótipo 46,XY.

Constitui defeito na biossíntese da testosterona fenótipo feminino, porém sem mamas desenvolvidas.

Na agenesia dos ductos de Müller, ocorrem quantidade normal de pelos pubianos e axilares, concentrações femininas normais de testosterona e cariótipo 46,XX.

O tratamento da síndrome de Morris engloba a gonadectomia, pelo risco de gonadoblastoma, reposição de estrogênio e avaliação da necessidade de neovagina.

1.6.1.7 Síndrome da insensibilidade incompleta aos androgênios

Dependendo do defeito do receptor, haverá maior ou menor resposta ao androgênio. Apresenta-se, muitas vezes, com criptorquidia, ambiguidade genital, pênis de tamanho variado, hipospádia e vagina rudimentar. Pode haver diferenciação dos ductos de Wolff porque há alguma resposta à testosterona, com desenvolvimento da genitália interna masculina. Entretanto, o espectro da apresentação clínica pode variar de fenótipo feminino com leve virilização a masculino subvirilizado, que pode ser fértil ou infértil. Logo, alguns apresentam prole constituída.

Na genitália interna, não há estruturas müllerianas devido à ação do hormônio antimülleriano, e ela é subdesenvolvida

pela ação parcial dos androgênios nos ductos de Wolff. Além disso, o desenvolvimento de mamas é variável e o crescimento de pelos está alterado. O tratamento é feito com androgênio exógeno, de acordo com o sexo de criação.

1.6.1.8 Síndrome de Reifenstein

Acomete indivíduos com insensibilidade androgênica parcial e fenótipo predominantemente masculino e que são subvirilizados. Em geral, apresentam-se como homens inférteis com escroto bífido e hipospádias perineoescrotais. O aspecto da genitália externa pode variar amplamente. A genitália interna, por sua vez, é masculina, mas não completamente desenvolvida. Os pelos axilares e pubianos são normais, porém há pouco ou nenhum pelo no tórax ou na face. Comumente, apresentam ginecomastia.

1.6.1.9 Síndrome de Swyer

Corresponde a disgenesia gonadal em pacientes 46,XY, com anéis fibrosos em substituição aos testículos; há, portanto, incapacidade de produção de testosterona. Também pode ser chamada de disgenesia gonadal pura. Como há ausência de testosterona, a genitália externa é feminina. Não há hormônio antimülleriano, logo a genitália interna também é feminina. Alguns casos decorrem da mutação no gene SRY.

Quanto ao fenótipo, citam-se amenorreia primária, crescimento eunucoide, trompas e úteros normais ou rudimentares, gônadas “em fita”, ausência de caracteres sexuais secundários femininos ou masculinos e infantilismo genital. A anatomia genital interna e a externa são normais, e o tratamento baseia-se na reposição de estrogênio e remoção

das gônadas “em fita”, devido ao risco de neoplasias de células germinativas – 20 a 30%.

1.6.1.10 Síndrome de Turner

- 1. Cariótipo:** 45,X0;
- 2. Gônadas:** “em fita” – disgenesia gonadal, logo, os ovários não funcionam. Como não há cromossomo Y, não se forma o testículo; porém, para haver o desenvolvimento de ovários, são necessários dois cromossomos X. Portanto, as gônadas são indiferenciadas;
- 3. Fenótipo:** pescoço alado, tórax “em escudo”, baixa estatura, afastamento dos mamilos – hipertelorismo –, nevos cutâneos, palato arqueado, unhas das mãos pequenas e convexas; quarto e quinto metacarpiano curtos; implantação baixa de cabelos; ausência de desenvolvimento puberal;
- 4. Infertilidade:** útero e vagina são normais e respondem a hormônios exógenos;
- 5. Mosaico para Turner:** 45,X0/46,XX. O fenótipo é semelhante ao da síndrome de Turner, porém com maior estatura e menor número de anormalidades cromossômicas. Há casos em que a infertilidade é o sintoma mais evidente;
- 6. Complicação para Turner:** anomalias cardíacas, em especial coarctação da aorta; anomalias renais; problemas auditivos; otite média; mastoidite; maior incidência de hipertensão arterial, acloridria, diabetes e tireoidite de Hashimoto.

A síndrome de Turner é o principal tipo de disgenesia gonadal. As gônadas são indiferenciadas – “em fita”.

Figura 1.23 - Síndrome de Turner: pescoço alado e baixa implantação de cabelos



Figura 1.24 - Síndrome de Turner: linfedema das mãos



Figura 1.25 - Síndrome de Turner: linfedema dos pés



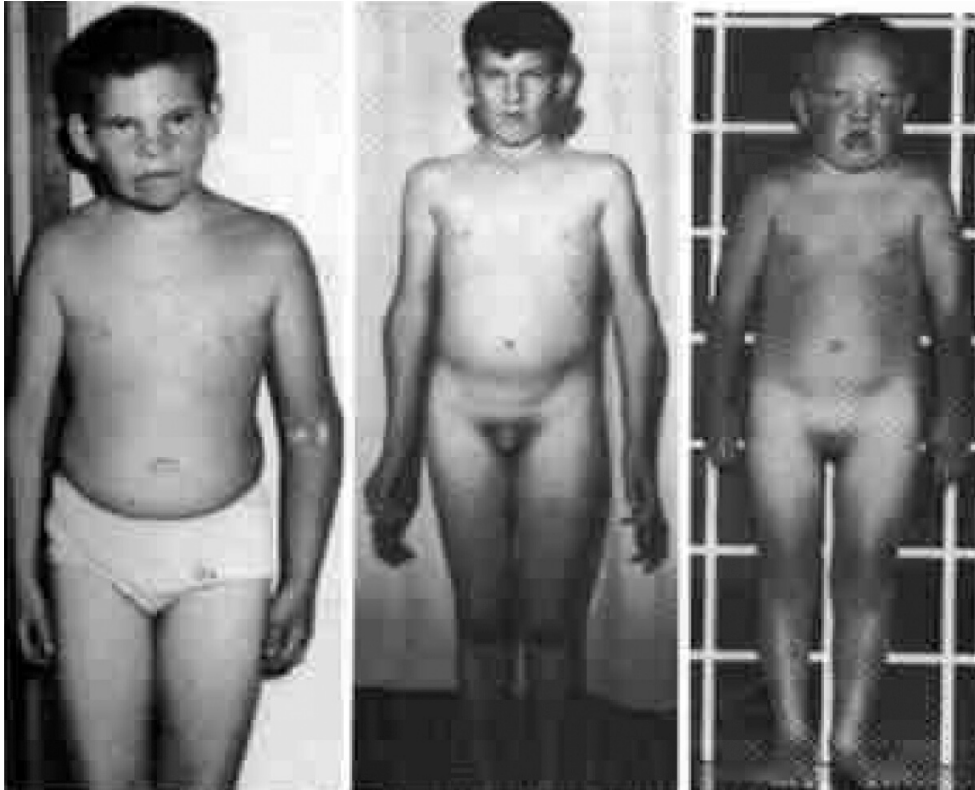
1.6.1.11 Síndrome de Klinefelter

Trata-se da causa congênita mais comum de hipogonadismo no sexo masculino, com incidência de 1:1.000 nascidos vivos. Está relacionada ao cariótipo 47,XXY, mas também ocorre em 47,XXXY e mosaicos. A concentração de testosterona sérica é baixa, reduzindo a virilização, e há elevação nos níveis de gonadotrofina.

- 1. Cariótipo:** 47,XXY;
- 2. Fenótipo:** OGEs masculinos, testículos pequenos e endurecidos, com produção baixa de espermatozoides, braços e pernas longos, tronco estreito, baixa estatura e problemas psicossociais não relacionados com o hipogonadismo;
- 3. Diagnóstico:** clínico + cariótipo;
- 4. Tratamento:** testosterona exógena;

5. Complicações: aumento na prevalência de doenças pulmonares, câncer de mama e do mediastino, veias varicosas e diabetes.

Figura 1.26 - Síndrome de Klinefelter



1.7 MALFORMAÇÕES GENITAIS

São, normalmente, devidas a defeitos no desenvolvimento ou na fusão dos ductos de Müller no período embrionário. Têm alta incidência populacional e correspondem a 5% dos casos de infertilidade feminina.

1.7.1 Anomalias uterinas

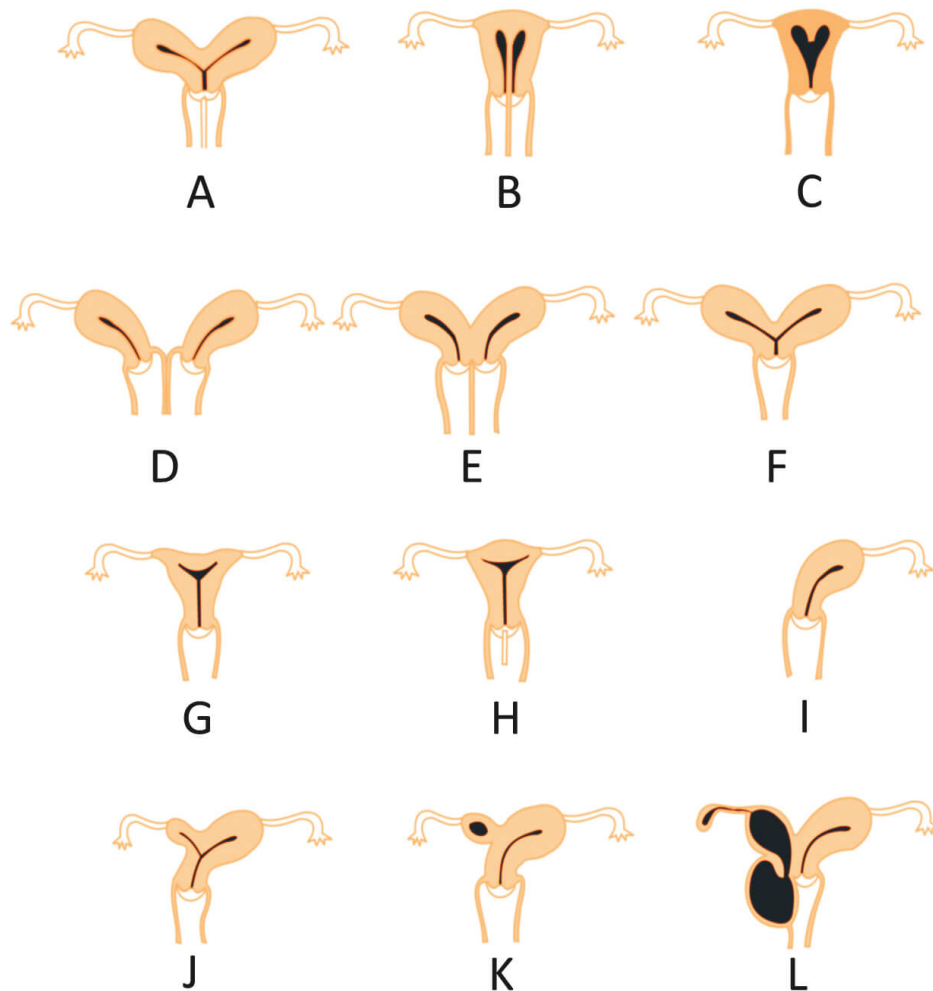
Podem ser diversas, de acordo com o grau de fusão e a regressão dos ductos müllerianos.

- 1. Útero didelfo:** sem fusão dos ductos müllerianos na linha média;
- 2. Úteros bicorno, septado e unicorno:** absorção incompleta do septo resultante da fusão.

Se não há o desenvolvimento adequado dos ductos müllerianos na embriogênese, pode haver diversas outras alterações. Sempre que estivermos diante de um diagnóstico de malformação mülleriana, será imperativa a análise minuciosa do trato urinário concomitante. Dada a peculiaridade do desenvolvimento embrionário simultâneo dos tratos urinário e reprodutivo, a associação a malformações do trato urinário é significativa.

O diagnóstico das anomalias uterinas deve ser obtido pela anamnese, que eventualmente apresenta queixas referentes ao ciclo menstrual, dificuldades para engravidar ou manter a gestação, e pelo exame físico complementado por ultrassonografias pélvica e transvaginal. A ressonância magnética é o melhor exame de imagem para o diagnóstico das malformações müllerianas em geral. Quando possível, histerossalpingografia, histeroscopia e/ou videolaparoscopia podem ser realizadas para elucidação diagnóstica, e histeroscopia e ou videolaparoscopia podem ser terapêuticas nos casos em que a remoção do septo é possível.

Figura 1.27 - Anomalias uterinas



Legenda: (A) útero bicorno e septo vaginal longitudinal parcial; (B) útero septado completo e septo vaginal longitudinal; (C) útero septado parcial; (D) útero didelfo e septo vaginal longitudinal; (E) útero bicorno e septo vaginal longitudinal; (F) útero bicorno e vagina normal; (G) útero normal; (H) septo vaginal longitudinal parcial; (I) útero unicorno; (J) útero bicorno com um dos cornos atrofiado; (K) idem a (J); (L) útero bicorno e septo vaginal longitudinal completo – um dos cornos apresenta criptomenorreia com retenção de sangue menstrual até a vagina

1.7.2 Malformações vaginais

1. Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser ou agenesia uterina: mais conhecida simplesmente por síndrome ou seqüência de Rokitansky, é uma malformação que ocorre por ausência do desenvolvimento embrionário dos ductos de

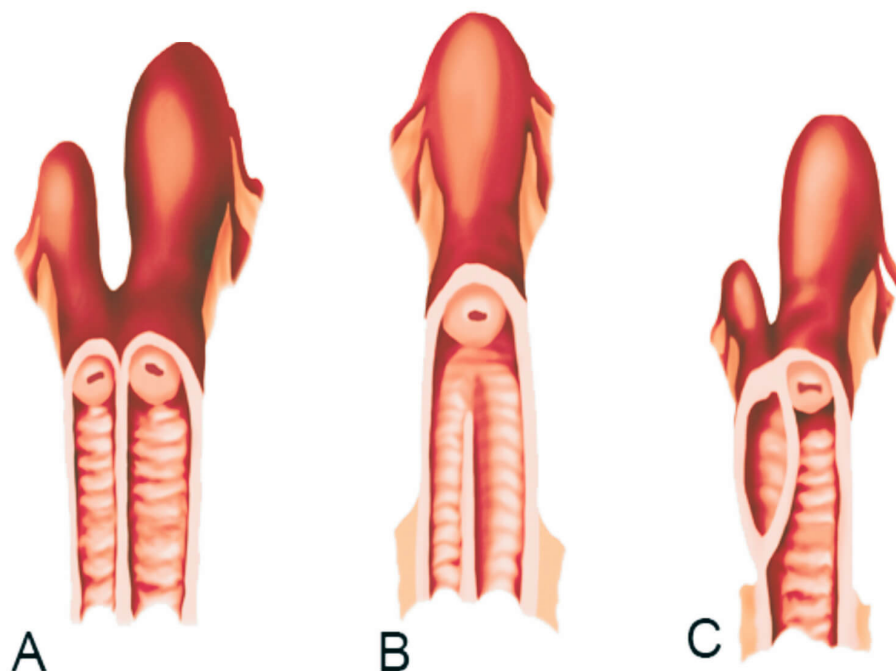
Müller. Ocorre em 1:4.500 nascimentos femininos. Está associada à agenesia uterina, tubária e dos 2 terços superiores da vagina;

A síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser é a segunda maior causa de amenorreia primária.

2. Septo vaginal vertical: falha na fusão dos ductos müllerianos; na maioria dos casos, causa dispareunia e obstrução no canal do parto;

3. Septo vaginal transverso: falha na canalização vaginal quando deveria haver a união da porção cranial oriunda dos ductos de Müller e da porção distal oriunda do seio urogenital.

Figura 1.28 - Malformações uterinas e vaginais: (A) septo completo vaginal longitudinal + útero didelfo; (B) septo vaginal longitudinal isolado; (C) septo parcial longitudinal e útero didelfo com um dos lados atrófico



Quais as **diferenças** entre a **síndrome de Morris** e a de **Rokitansky**?

A síndrome de Morris é um distúrbio do desenvolvimento sexual XY em que existe insensibilidade à ação celular dos androgênios. A síndrome de Rokitansky é o não desenvolvimento dos ductos de Müller. Ambas apresentarão amenorreia primária e vagina curta em fundo cego. Na síndrome de Morris os pelos pubianos serão ausentes ou ralos/escassos e o cariótipo é XY. Na síndrome de Rokitansky serão normais, e o cariótipo é XX.

É importante lembrar das estruturas de sustentação e suspensão da pelve, assim como das particularidades anatômicas e embriológicas. Para o desenvolvimento sexual feminino não é necessário que exista ação hormonal. Para o desenvolvimento masculino é necessária a ação da testosterona no desenvolvimento dos ductos de Wolff e do hormônio antimülleriano para o bloqueio dos ductos de Müller.

FISIOLOGIA MENSTRUAL

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Aline Calixto

Jader Burtet

2

Você sabe **como funciona o mecanismo** das **duas células** **duas gonadotrofinas?**

2.1 DEFINIÇÃO

A compreensão dos mecanismos fisiológicos do ciclo menstrual é fundamental para o entendimento das alterações ginecológicas. O ciclo menstrual pode ser dividido em etapas a serem comentadas separadamente: esteroidogênese ovariana, ciclo menstrual propriamente dito, ciclo endometrial e muco cervical.

Termos básicos relacionados ao ciclo menstrual:

- 1. Menstruação:** sangramento genital periódico decorrente da descamação do endométrio quando houve ovulação, mas não houve fecundação;
- 2. Menarca:** primeira menstruação, em média entre 11 e 14 anos de idade, mas possível entre 8 e 16 anos;
- 3. Menacma:** período da vida caracterizado pela ocorrência dos ciclos menstruais, representando o período fértil da vida da mulher;

4. Menopausa: última menstruação por perda da função folicular ovariana, caracterizada retrospectivamente após um período de 12 meses de amenorreia. Em geral, entre 45 e 55 anos;

5. Menopausa precoce ou falência ovariana prematura: ocorrência espontânea da menopausa antes dos 40 anos, por perda da função folicular ovariana;

6. Climatério: período de transição entre a menacma e a senilidade, de limites imprecisos, que se inicia com o declínio da atividade gonadal da mulher e compreende as fases de pré-menopausa, menopausa e pós-menopausa, caracterizando-se por hipoestrogenismo progressivo;

7. Perimenopausa: período antes, durante e depois da menopausa e que pode ser assintomático ou com sintomas significativos, de início insidioso ou abrupto, até 12 meses após a menopausa;

8. Pós-menopausa: período que se inicia 12 meses após a menopausa e vai até a senilidade.

2.2 EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-OVARIANO

A interação entre o hipotálamo, a hipófise e o ovário é a responsável pelo ciclo menstrual. O hipotálamo regula toda a produção da hipófise por meio da secreção dos fatores de liberação hipofisários: hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH), hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GH), hormônio liberador da tireotrofina e fator de liberação de corticotrofina, além do fator inibidor da prolactina, que é a dopamina.

A hipófise pode ser dividida em

1. Adeno-hipófise – porção anterior da hipófise –, responsável pela secreção de

- a) Hormônio folículo-estimulante (FSH);
- b) Hormônio luteinizante (LH);
- c) Hormônio tireoestimulante (TSH);
- d) Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH);
- e) GH;
- f) Prolactina.

2. Neuro-hipófise – porção posterior da hipófise –, que secreta

- a) Ocitocina;
- b) Hormônio antidiurético.

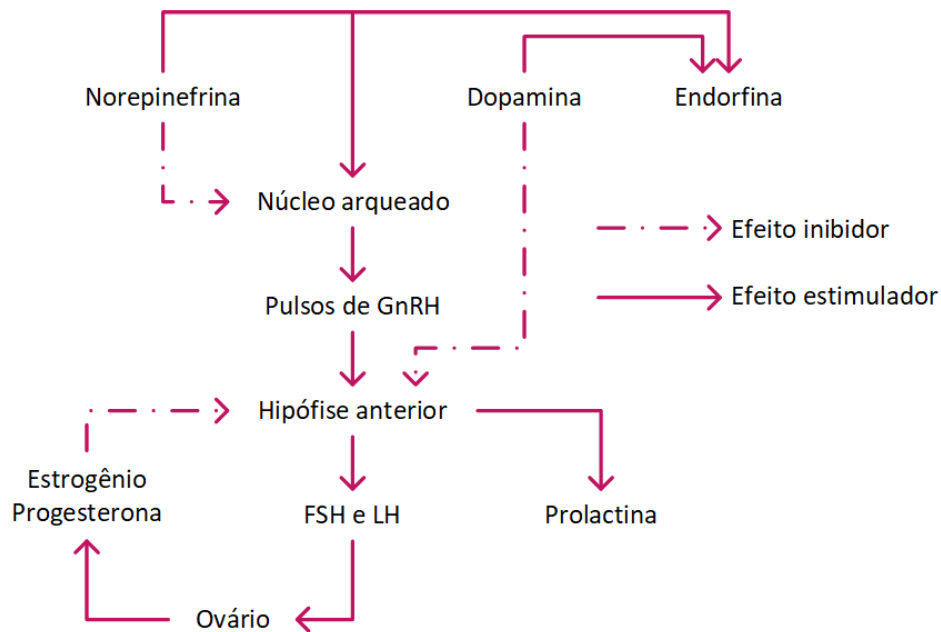
As gonadotrofinas (FSH e LH) são responsáveis pela estimulação folicular, ovulação e regulação da esteroidogênese ovariana. Por outro lado, sua síntese e secreção dependem dos níveis de estrogênios, progesterona e inibina.

O controle da secreção do GnRH se dá por meio de retrocontrole, ou feedback, e acontece em três níveis: alça longa, por meio dos hormônios ovarianos; alça curta, pelos hormônios hipofisários e alça ultracurta, na qual o GnRH age no hipotálamo, controlando sua própria produção. O GnRH controla a liberação de dois hormônios pela adeno-hipófise: FSH e LH. Para a correta liberação hormonal, a secreção do GnRH acontece de forma pulsátil – intermitente – e varia em frequência e amplitude durante o ciclo menstrual, o que determina a produção do FSH ou LH. O aumento na frequência e na amplitude da secreção pulsátil do GnRH, na metade do ciclo, favorece o aumento do LH necessário à ovulação e início da fase lútea – segunda fase do ciclo menstrual.

Diversos fatores estimulam a secreção do GnRH: noradrenalina, histamina, aminoácidos, neuropeptídeos, adenosina, substância P, óxido nítrico e os próprios

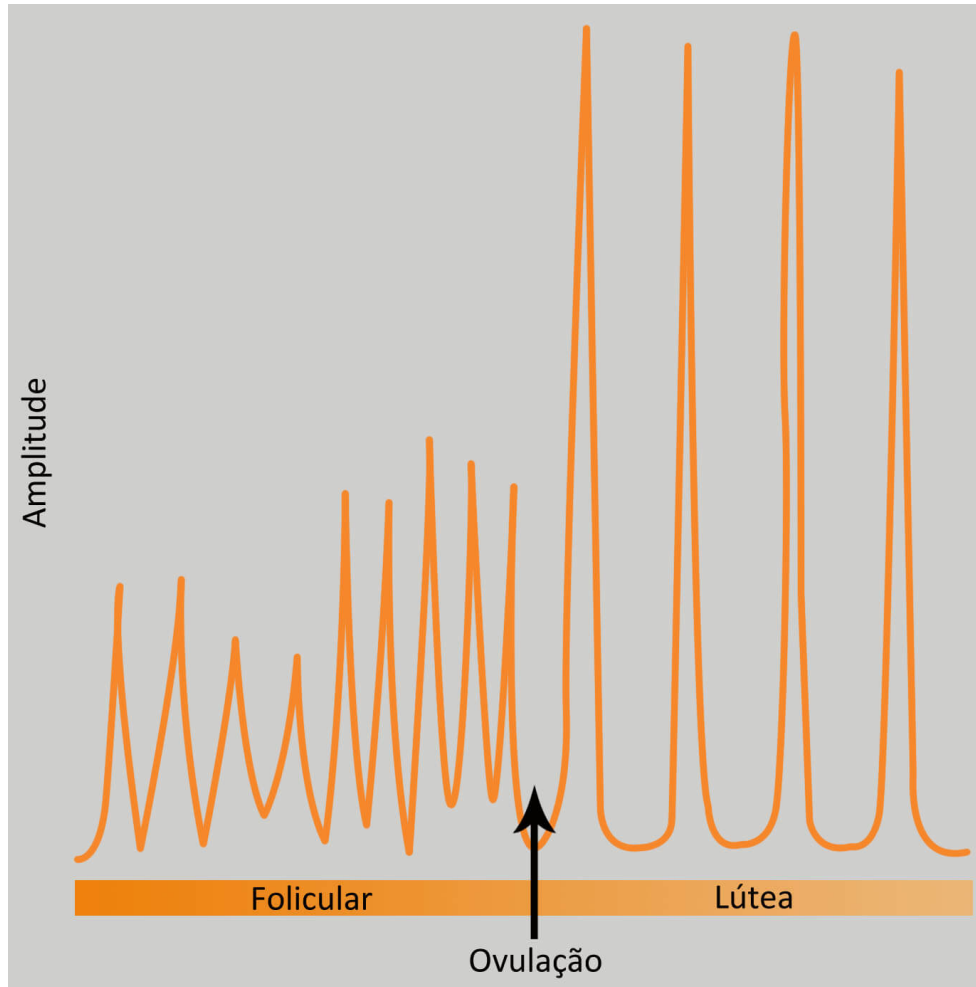
esteroides ovarianos. Uma vez liberado, o GnRH atinge a hipófise por meio do sistema porta-hipofisário e estimula os gonadotrofos, células especializadas em produzir gonadotrofinas, a liberar o FSH e o LH.

Figura 2.1 - Eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano



Fonte: elaborado pelos autores.

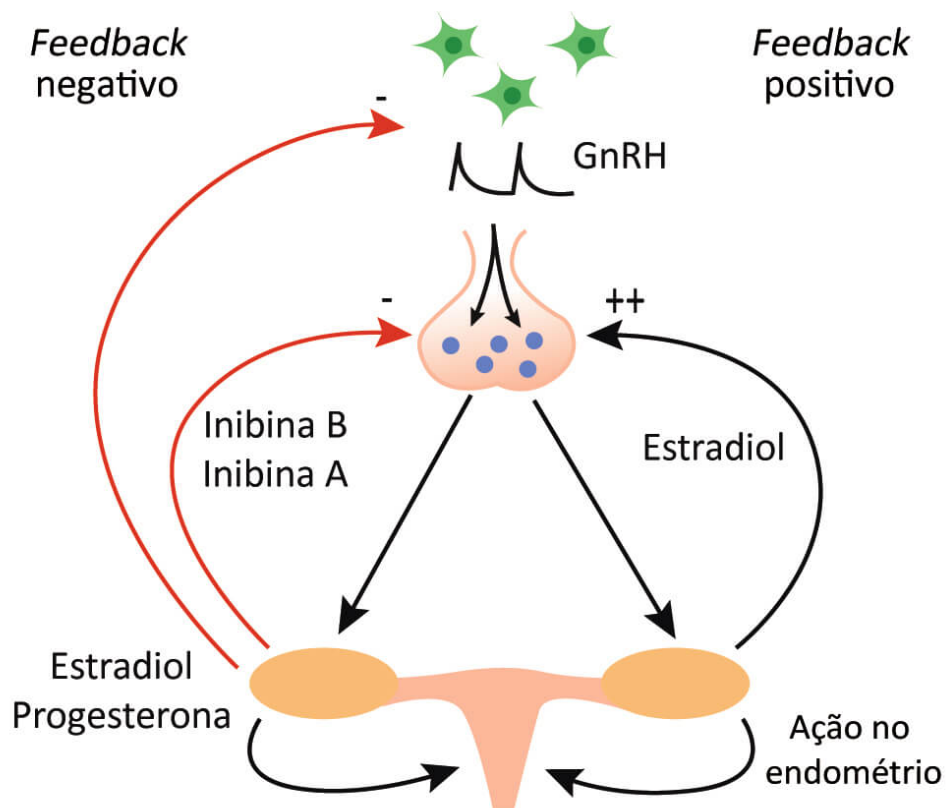
Figura 2.2 - Pulsos de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) durante as duas fases do ciclo menstrual



Fonte: Acervo Medcel.

A Figura 2.3 ilustra o processo de feedback hormonal no ciclo menstrual normal.

Figura 2.3 - Feedback com a hipófise e o hipotálamo



Fonte: Acervo Medcel.

As endorfinas, encefalinas e dimorfinas são opioides endógenos que participam do controle da função hipotalâmico-hipofisária. As endorfinas participam do controle de temperatura corpórea, apetite, humor e comportamento. Sua secreção central é aumentada por esteroides sexuais, e apresentam a propriedade de inibição da liberação de GnRH, promovendo redução na secreção de gonadotrofinas. Os níveis de endorfinas variam muito durante o ciclo menstrual, com níveis máximos na fase lútea e mínimos durante a menstruação, ajudando no controle dos níveis de LH e FSH durante o ciclo, e podem contribuir para a disforia feminina na fase pré-menstrual do ciclo associada à abstinência de opioides endógenos.

No ciclo menstrual, há produção hormonal cíclica ovariana com alterações endometriais visando ao preparo para implantação do embrião. Há, portanto, ciclo ovariano e ciclo uterino durante o ciclo menstrual. O ciclo menstrual normal dura de 24 a 38 dias, com 4,5 a 8 dias de fluxo e perda sanguínea média de 5 a 80 mL.

Vale lembrar que a fase lútea tem duração fixa, em torno de 14 dias, enquanto a fase folicular é variável, dependendo de quando acontece a ovulação. Em ciclos de 28 dias, ambas as fases duram cerca de 14 dias, mas em ciclos de 21 dias, por exemplo, a fase folicular dura em torno de 7 dias, enquanto, em um ciclo de 35 dias, ela dura cerca de 21 dias.

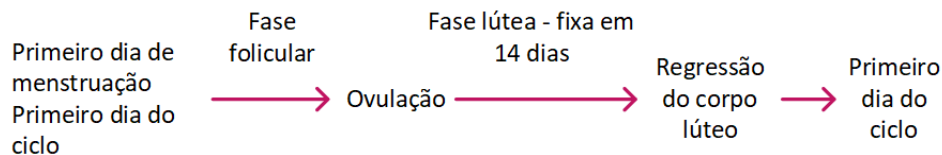
2.3 CICLO MENSTRUAL PROPRIAMENTE DITO

O ciclo menstrual inicia-se no dia em que começa o sangramento menstrual (primeiro dia) e termina no dia imediatamente anterior ao sangramento seguinte. Tem duração média de 24 a 38 dias em mulheres normais e pode ser dividido em duas fases, folicular e lútea; alguns autores consideram, também, a fase menstrual. Na realidade, os dias de menstruação estão inseridos na fase folicular. Alguns autores a consideram uma fase distinta, ou seja, fase menstrual, fase folicular e fase lútea.

A fase folicular, também chamada proliferativa, inicia-se no primeiro dia da menstruação e caracteriza-se pela ação do FSH no recrutamento e amadurecimento folicular ovariano. É a fase variável do ciclo menstrual e dura em média 14 dias, correspondendo ao primeiro dia da menstruação até o pico do LH. Após a fase folicular, ocorre a ovulação, seguida da fase

lútea. Portanto, esta última inicia-se com a ovulação e termina com o último dia que precede o aparecimento da menstruação, além de caracterizar-se pela produção de progesterona e ter duração fixa de 14 dias.

Figura 2.4 - Ciclo menstrual



Fonte: elaborado pelos autores.

2.3.1 Fase folicular

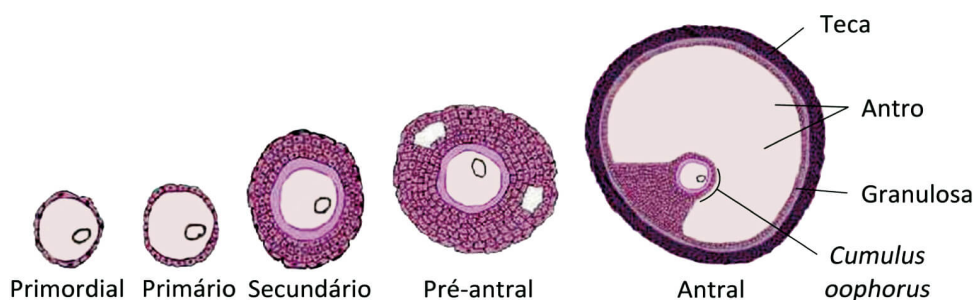
O ciclo menstrual inicia-se no primeiro dia da menstruação – primeiro dia do ciclo menstrual –, com baixos níveis de estrogênio e progesterona, resultando em pulsos de GnRH a cada 90 a 100 minutos, aproximadamente, e lentidão na frequência de pulsos do GnRH durante o sono, com consequente aumento do FSH na fase folicular inicial, marcando o período de recrutamento folicular. O FSH é essencial para o recrutamento folicular e a esteroidogênese. Cada um dos folículos recrutados secreta níveis crescentes de estrogênio, à medida que se desenvolvem durante a fase folicular. Esses níveis crescentes produzem feedback negativo sobre a secreção hipofisária de FSH, que começa a reduzir ao passo que o estradiol começa a aumentar.

O aumento progressivo do FSH inicia o processo de recrutamento folicular, mobilizando, mensalmente, cerca de 8 a 10 folículos com diâmetros de 5 mm ou mais. Estes se desenvolverão, passando pelos estágios de folículo primário,

com a diferenciação de células do estroma em teca; pré-antral, caracterizado pela produção de estrogênios estimulada pelo FSH; e antral ou secundário, caracterizada pelo acúmulo de líquido folicular rico em estrogênios. Os folículos secretam quantidades progressivamente maiores de estradiol – o estrogênio ovariano, representado pela sigla E2 – e fatores parácrinos e autócrinos dentro do folículo, mantendo a sensibilidade folicular ao FSH (Figura 2.5).

Observa-se que a fase folicular é marcada por recrutamento folicular e proliferação das células da granulosa. Um desses folículos será “eleito” o Folículo Dominante (FD), e sua seleção é estabelecida em torno do quinto ao sétimo dia do ciclo. Os fatores determinantes da dominância folicular são o maior número de receptores para FSH em sua membrana celular e fluxo sanguíneo preferencial. O FD inibe o crescimento dos demais folículos recrutados pela secreção de inibina B, atinge cerca de 18 a 19 mm de diâmetro médio e secreta cada vez mais estradiol. Os demais folículos regridem gradativamente.

Figura 2.5 - Estágios do desenvolvimento folicular



Os esteroides sexuais e as gonadotrofinas não são os únicos hormônios que participam do controle do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano. Há peptídios produzidos pelas células

da granulosa que exercem papel no feedback hipofisário, sendo:

- 1. Inibina B:** secretada principalmente na fase folicular e estimulada pelo FSH;
- 2. Inibina A:** secretada na fase lútea.

Ambas as formas inibem a síntese e a liberação do FSH.

3. Ativina: na fase folicular inicial é produzida pelas células da granulosa de folículos imaturos, que acentua a ação do FSH, promovendo aumento da receptividade folicular ao FSH. Age, também, aumentando a atividade da aromatase – elevando a produção de estrogênio –, na formação de receptores LH e FSH nos folículos ovarianos e suprimindo a produção de androgênio pela teca;

4. IGF-II: é produzido nas células da teca em resposta ao estímulo gonadotrópico. Essa resposta é acentuada pelo estrogênio. Em ação autócrina, a elevação de IGF-II aumenta a estimulação de LH sobre a produção de androgênio pelas células da teca, acentua a atividade da aromatase aumentando a produção de estrogênio, e estimula a síntese de progesterona.

Figura 2.6 - Desenvolvimento folicular no ciclo menstrual

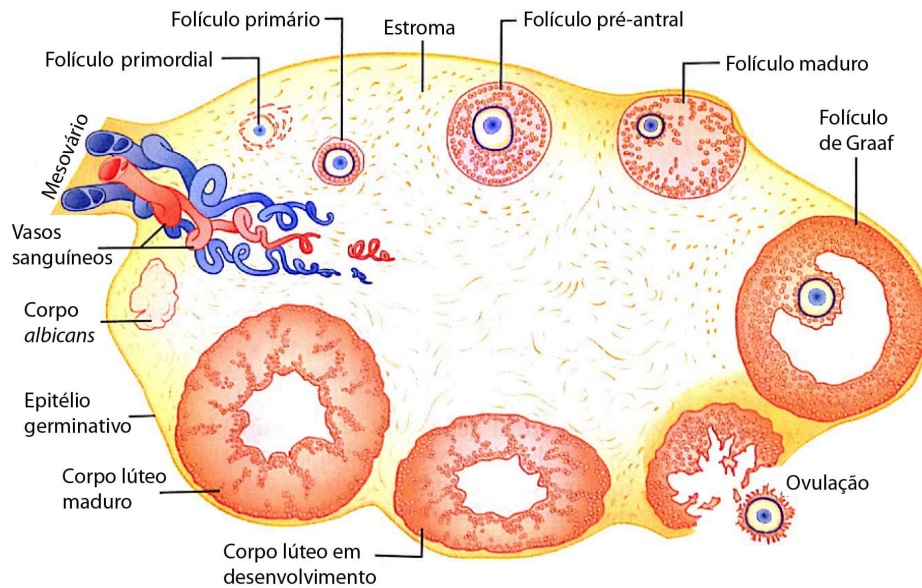
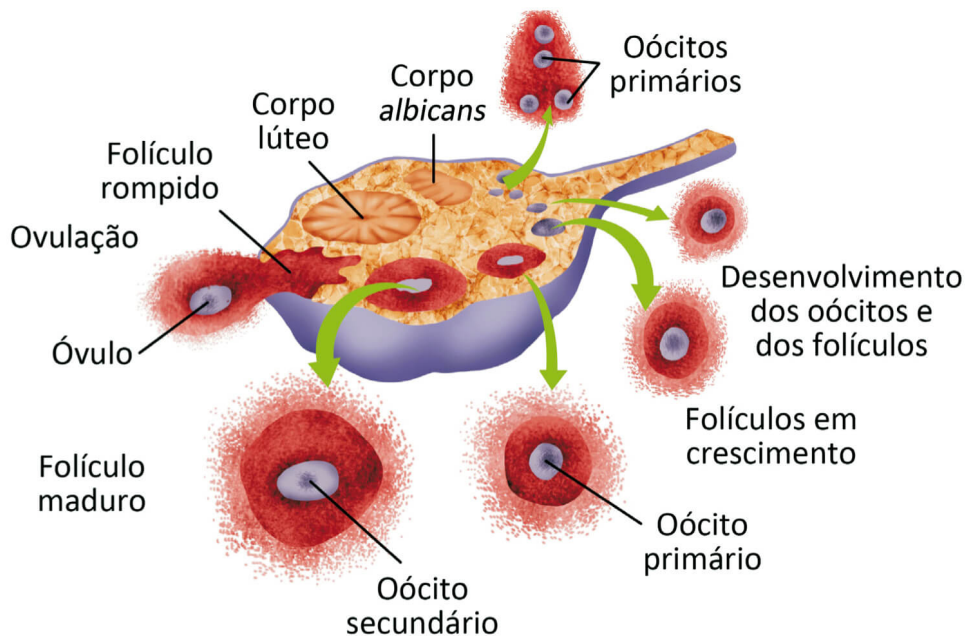


Figura 2.7 - Ovários e múltiplos folículos em diferentes fases no ciclo menstrual – de folículo primordial a corpo lúteo



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

Na fase folicular tardia, no meio do ciclo, em resposta ao aumento exponencial na secreção de estradiol pelos folículos

ovarianos recrutados, ocorre aumento nos níveis de LH em 10 vezes ou mais, por um período de 2 a 3 dias, enquanto os níveis de FSH aumentam em quatro vezes. Essa presença do LH no meio do ciclo é absolutamente requerida para o final da maturação do oócito e início da ruptura folicular – ovulação –, que geralmente ocorre 12 horas após seu pico máximo.

2.4 PERÍODO OVULATÓRIO

A ovulação é engatilhada pelo rápido aumento dos níveis circulantes de estradiol, provocando um feedback positivo no nível da pituitária anterior e do hipotálamo, resultando no pico de LH no meio do ciclo necessário ao final da maturação do folículo, expulsão do oócito – ovulação – e formação do corpo lúteo.

A chave para o sucesso ovulatório e a função luteínica é o pico de LH. Ele ocorre pelo pico de estradiol prévio, que, por sua vez, só é possível caso os níveis de FSH sejam altos no início do ciclo menstrual.

Para que a ovulação aconteça, fatores induzidos pelo pico do LH devem acontecer: há digestão da parede folicular simultânea à contração das células musculares lisas locais e à expansão do líquido folicular. A digestão da parede ovular ocorre pela liberação de enzimas lisossômicas e prostaglandinas, bem como estrona e progesterona, que determinam a citólise local; paralelamente, o LH determina a retomada da divisão meiótica no oócito.

2.5 FASE LÚTEA

Ao término da ovulação e início da fase lútea, o corpo lúteo inicia a produção de progesterona, e ocorre o segundo aumento no estradiol, mantendo a secreção pulsátil do GnRH com maior amplitude, levando a maior liberação de LH, quando comparado com a fase folicular. Dessa forma, os níveis de progesterona aumentam subitamente após a ovulação e podem ser usados como sinal presuntivo de que houve ovulação. O pico de progesterona ocorre por volta do oitavo dia após o pico de LH.

A manutenção nas taxas de estradiol no meio da fase lútea e a presença de inibina A evitam o aumento do FSH. A fase lútea é fixa e dura 14 dias. Portanto, o tempo de permanência do corpo lúteo na superfície ovariana é de 14 dias. Se não ocorre fecundação, o corpo lúteo sofre luteólise. Com a regressão do corpo lúteo, no décimo quarto dia da fase lútea, ocorre queda nos níveis de progesterona, estradiol e inibina A, levando a descamação do endométrio – menstruação – e escape do feedback negativo sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário, com conseqüente aumento na frequência dos pulsos de GnRH e FSH, iniciando um novo ciclo. A Figura 2.8 ilustra, resumidamente, o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano.

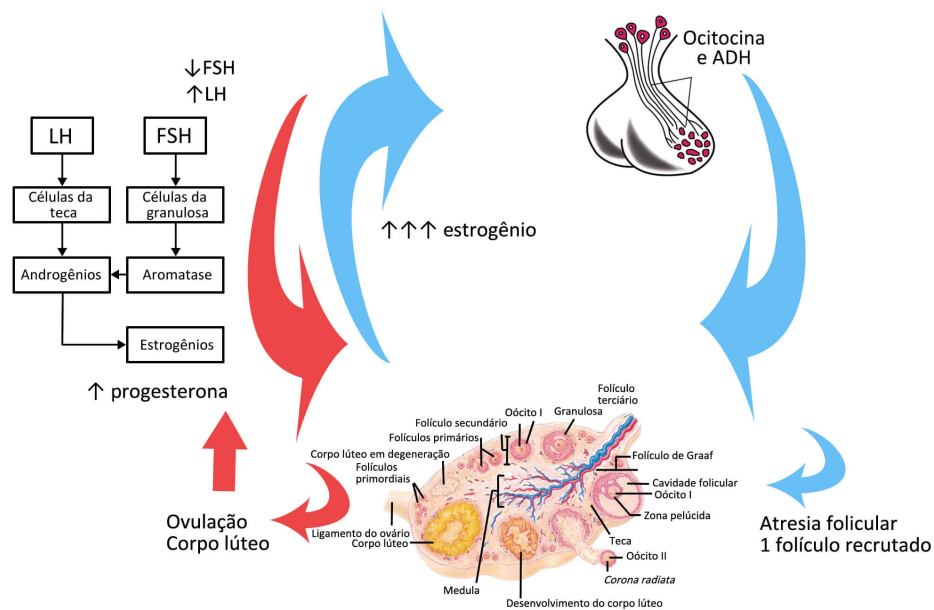
#IMPORTANTE

Os níveis de progesterona aumentam subitamente após a ovulação e podem ser usados como sinal presuntivo de que houve ovulação.

#IMPORTANTE

A fase folicular possui maior variabilidade em sua duração, portanto é responsável pela oscilação na duração do ciclo menstrual.

Figura 2.8 - Produção hormonal



Fonte: elaborado pelos autores.

Interferências nesse processo podem decorrer de processos infecciosos, endometriose, modificações nos receptores hormonais tróficos quantitativa e qualitativamente – insensibilidade ovariana –, ou da necessidade de efeitos biológicos, os quais podem ser bloqueados pela constituição molecular imprópria das gonadotrofinas – heterogenicidade dos glicopeptídios hormonais.

Conceitos de normalidade da menstruação:

- 1. Duração do ciclo:** média de 28 dias, com variação de 24 a 38 dias;
- 2. Duração do sangramento:** 4,5 a 8 dias;
- 3. Volume de perda sanguínea:** 5 a 80 mL por ciclo.

Quadro 2.1 - Fases do ciclo menstrual

Características	Fase folicular	Fase lútea
Início	Primeiro dia do ciclo (primeiro dia da menstruação)	Com a ovulação
Término	Com a ovulação	Com o último dia que antecede a menstruação
Tempo	Variável	Fixo (14 dias)
Hormônio ovariano dominante	Estrogênio	Progesterona (marcador de ovulação)
Gonadotrofina dominante	FSH	LH
Inibina	Inibina B	Inibina A

2.6 CICLO ENDOMETRIAL

Os 2 terços superficiais do endométrio são a camada funcional – decídua funcional –, que se prolifera para receber o embrião e se descama, se não houver gravidez, e a camada basal – decídua basal –, mais profunda e que não sofre proliferação significativa, mas é fonte de regeneração endometrial após a menstruação.

Como já visto, são as diferentes concentrações de estradiol e progesterona ao longo do ciclo menstrual que determinam as alterações endometriais. Na primeira fase do ciclo, fase folicular, ocorre a proliferação endometrial sob estímulo estrogênico. O endométrio aumenta de espessura até cerca de 5 mm, e suas glândulas apresentam-se estreitas e tubulares. Essa primeira fase é conhecida como proliferativa justamente por referir-se a esse padrão endometrial. Outra característica importante é o aumento de células ciliadas e microvilosas, responsáveis pela mobilização e distribuição das secreções endometriais na segunda fase – secretora.

Já na segunda fase do ciclo, fase lútea, há acúmulo de glicogênio, e as glândulas endometriais ficam edemaciadas e tortuosas, com arteríolas dilatadas e espiraladas. Tal fase denomina-se secretora, também com alusão ao padrão endometrial. O número de receptores de estrogênio cai, mas o de progesterona permanece. A progesterona tem por função bloquear a maioria dos receptores endometriais de estrogênio remanescentes.

A terceira e última fase endometrial é a menstruação. Com a falta de esteroides sexuais, há profundo espasmo vascular da artéria espiral, causando isquemia endometrial. Simultaneamente, há ruptura dos lisossomas e liberação de enzimas proteolíticas, que promovem destruição adicional do tecido. Essa camada de endométrio é eliminada sob a forma de sangramento menstrual, deixando a decídua basal como fonte para o crescimento endometrial subsequente.

Figura 2.9 - Alterações hormonal, folicular e endometrial no ciclo menstrual normal

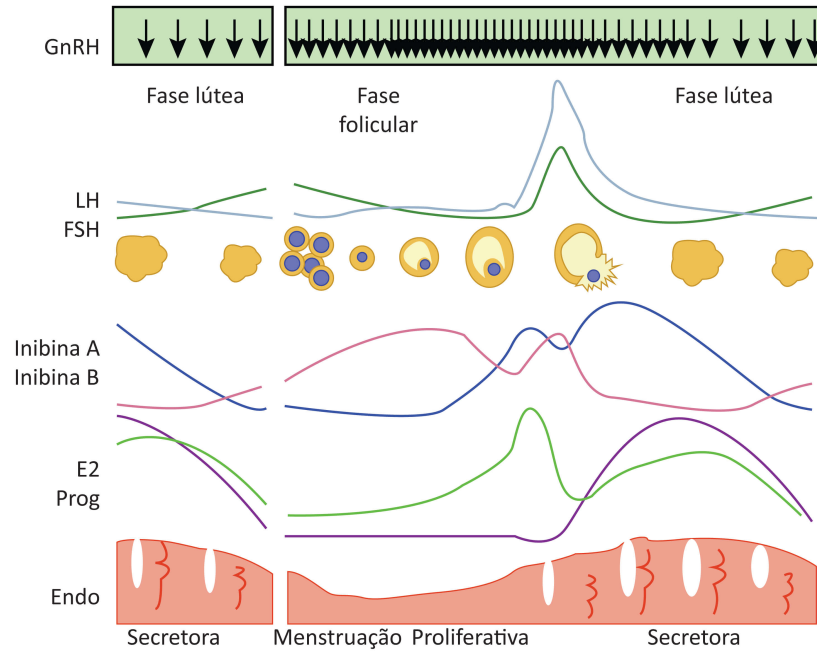
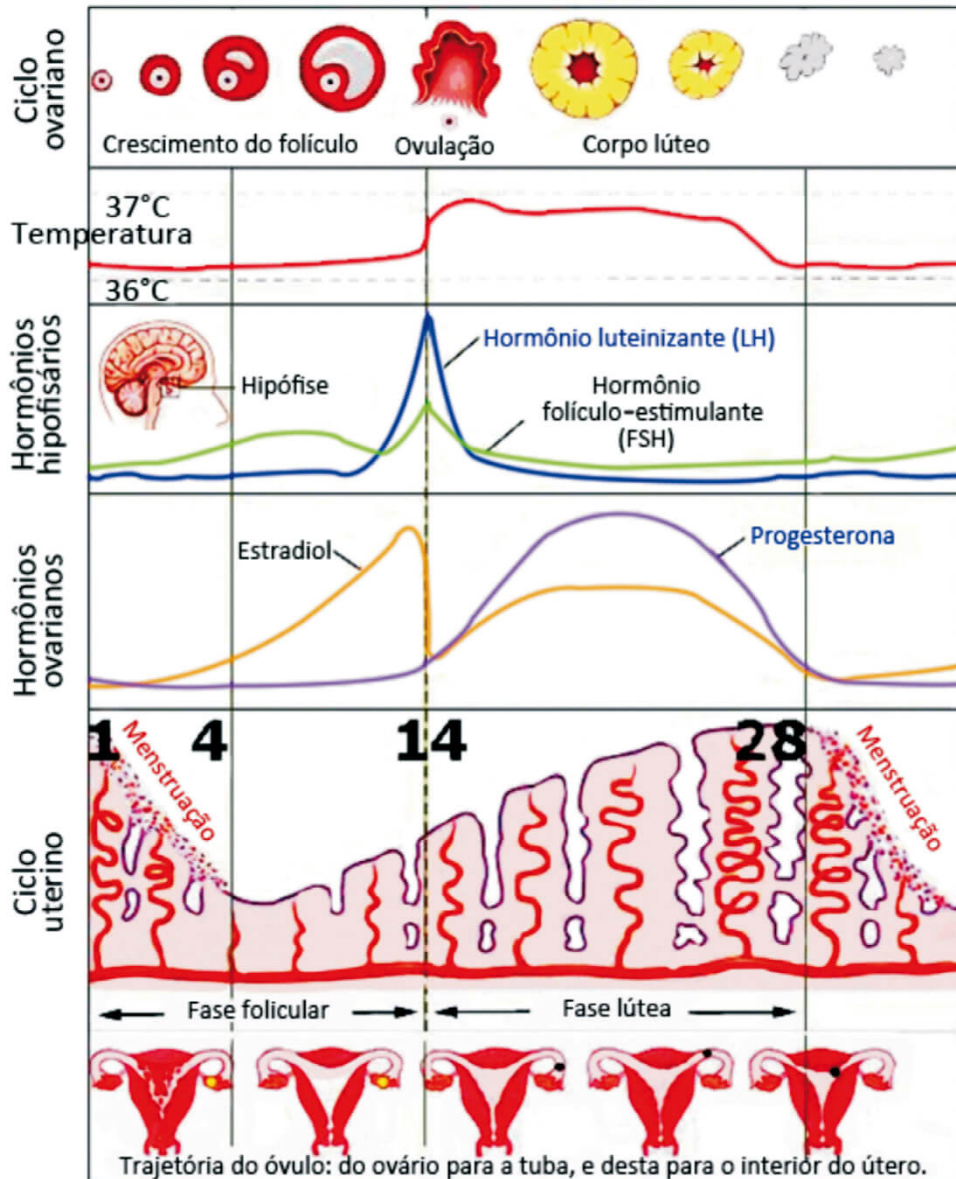


Figura 2.10 - Ciclo menstrual



2.7 MUCO CERVICAL

O muco cervical também sofre profundas alterações com as variações hormonais, de modo a tornar-se mais receptivo à passagem dos espermatozoides na fase pré-ovulatória e menos receptivo na fase lútea tardia. Na primeira fase, as concentrações crescentes de estradiol determinam o aumento na quantidade de muco, que também fica mais fluido e com

maior filância (Figura 2.11). Nessa etapa, cristaliza-se “em folha de samambaia” quando colocado sobre uma lâmina e aquecido (Figura 2.12). Na segunda fase, o aumento progressivo da progesterona torna-o mais viscoso e espesso, com aspecto opaco.

Figura 2.11 - Filância do muco na fase fértil



Figura 2.12 - Cristalização do muco na lâmina



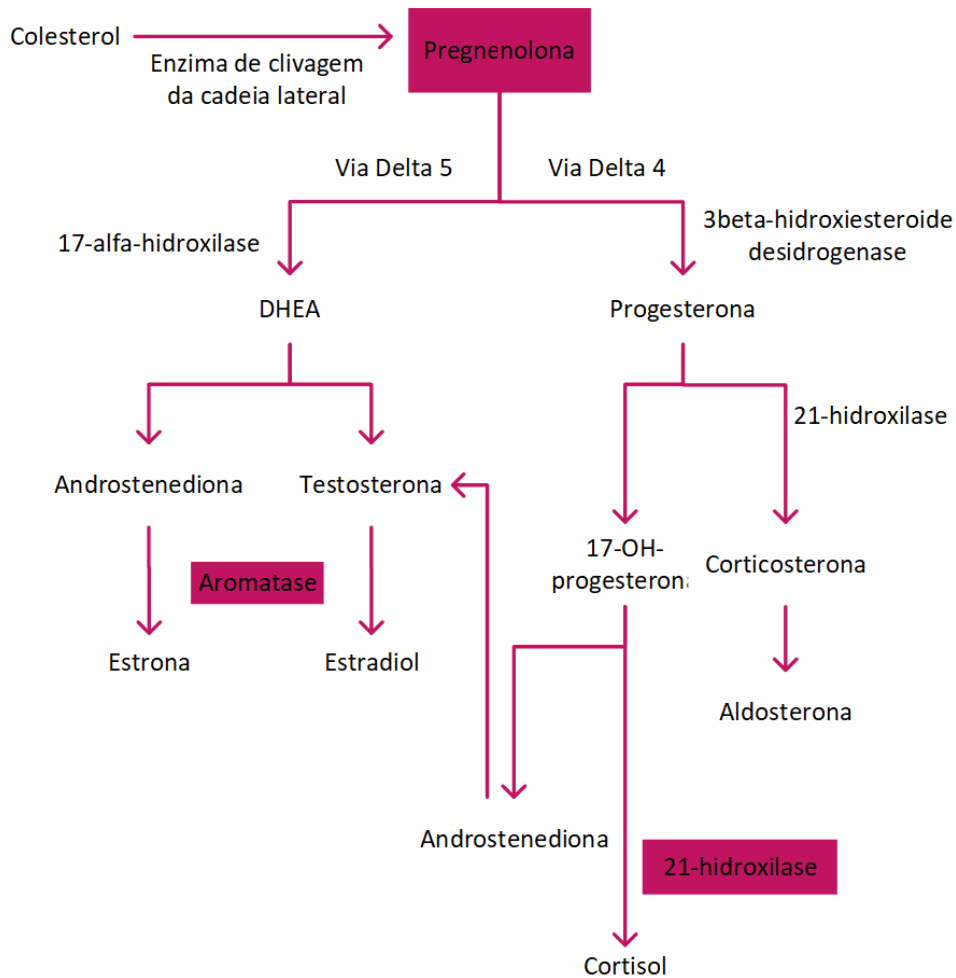
Fonte: Evaluation of Infertility, Ovulation Induction and Assisted Reproduction, 2016.

2.8 ESTEROIDOGÊNESE OVARIANA

Agora que já entendemos como ocorrem a regulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano e sua ação no endométrio, vamos compreender como se dá a produção dos hormônios femininos pelos ovários e suprarrenal.

A molécula-chave para a produção dos hormônios esteroides nos ovários e nas glândulas adrenais é, principalmente, o LDL, absorvido da circulação periférica. Por meio de vias (cascatas de reações) próprias de cada órgão, o colesterol sofre transformações, chegando às moléculas finais. Há duas vias principais para a esteroidogênese – delta 4 e delta 5. O início delas e as moléculas iniciais são semelhantes, mas a ativação preferencial de uma ou de outra enzima determina a via a ser seguida, bem como os seus principais produtos finais.

Figura 2.13 - Resumo da via de esteroidogênese



Fonte: elaborado pelos autores.

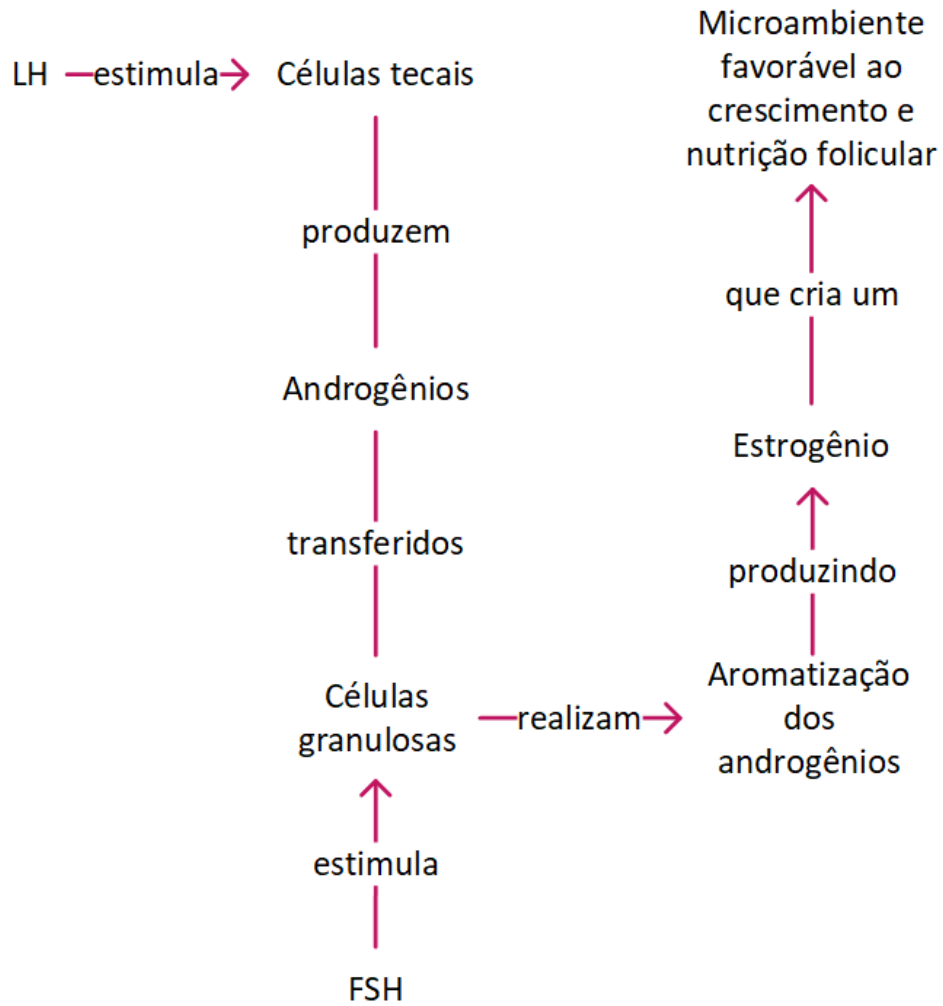
Nas adrenais, a via preferencial é a chamada delta 4, que transformará o colesterol nos androgênios androstenediona e sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA).

Nos ovários, o mecanismo de esteroidogênese envolve as diferentes camadas do órgão – teca e granulosa – com a produção de estrogênios e progesterona, como veremos a seguir, pela via delta 5. O FSH encontra seus receptores na camada granulosa do ovário e iniciará o estímulo para a etapa

avançada do desenvolvimento folicular e dominância. O LH alcançará os receptores da teca para promover o amadurecimento final do folículo, o estímulo à ovulação, a luteinização de suas células pós-ovulação e o funcionamento do corpo lúteo. O próprio FSH é responsável pela indução do aparecimento de seus receptores na camada granulosa e dos receptores de LH na camada da teca.

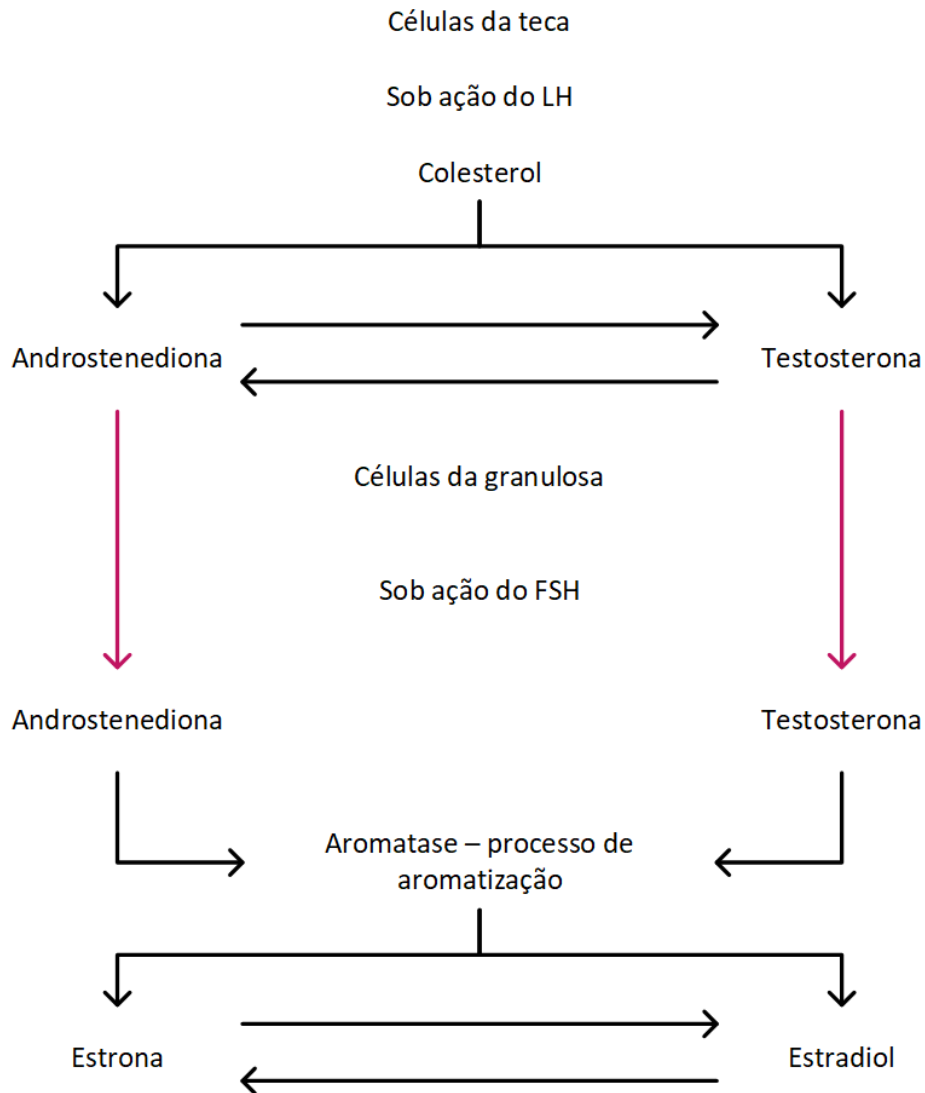
A esteroidogênese ovariana ocorre nas células da granulosa e da teca, que possuem papéis complementares, formando o sistema de duas células-duas gonadotrofinas: as células da teca, sob o estímulo do LH, produzem os substratos androgênicos, testosterona e androstenediona, que se difundem para a camada das células da granulosa, onde sofrem ação da aromatase sob estímulo do FSH, formando estradiol. Existe também, em uma proporção significativamente menor, a produção de estrona pelas células da granulosa. A Figura 2.15 ilustra o mecanismo duas células-duas gonadotrofinas.

Figura 2.14 - Ciclo hormonal



Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 2.15 - Teoria das duas células-duas gonadotrofinas



Fonte: elaborado pelos autores.

2.8.1 Esteroidogênese ovariana – fase folicular

O FSH estimula o crescimento folicular e a aromatização – complexo enzimático aromatase, que transforma a androstenediona e testosterona em estradiol – nas células da granulosa no folículo pré-antral. Nessa fase, o LH age sobre as células da teca estimulando a produção de androstenediona

e testosterona a partir do colesterol, formando, portanto, substratos para a produção de estrogênio pelas células da granulosa.

É importante lembrar que a rota hormonal bioquímica é unidirecional, ou seja, os androgênios são convertidos em estrogênios, mas os estrogênios, uma vez formados, não voltam mais a ser convertidos em androgênios.

Os principais estímulos à aromatização são a presença do androgênio produzido pelas células da teca e a ação do FSH nas células da granulosa. Como coadjuvantes nesse processo, há a presença da ativina e da inibina. Esta última aumenta o efeito da estimulação do LH sobre a síntese de androgênios na teca, enquanto a ativina eleva a produção dos receptores FSH nas células da granulosa e reduz a secreção de androgênios pela granulosa.

Como mencionado, o crescente aumento na produção de estrogênio pelo folículo antral determina queda na secreção hipofisária de FSH, reduzindo a atividade da aromatase, ocorrendo androgenização intrafolicular. Um dos folículos recrutados não sofrerá influência da queda de FSH e continuará seu crescimento, evoluindo para a ovulação.

2.8.2 Esteroidogênese – fase lútea

Após a ovulação, há a formação do corpo lúteo, que passa a produzir estradiol, progesterona e inibina A sob estímulo do LH. Para a produção hormonal na fase lútea ser adequada, é necessário que a fase folicular tenha ocorrido normalmente. O acúmulo de receptores de LH nas células da granulosa garante a luteinização do folículo roto e, portanto, adequada esteroidogênese do corpo lúteo.

coriônica humana (HCG) ocupa os receptores do LH, mantendo a atividade do corpo lúteo até o momento em que a placenta adquira a capacidade endócrina de produzir progesterona.

2.8.3 Produção extragonadal de estrogênio

Existem três tipos de estrogênio: estradiol (E2), produzido pelos ovários; estrona (E1), produzido predominantemente na periferia – tecido adiposo, fígado e músculo; estriol (E3), produzido pela placenta.

A contribuição extragonadal para os níveis sanguíneos de estrogênio pode alcançar significativas proporções. Entretanto, a suprarrenal contribui indiretamente para o nível total de estrogênio, porém não secreta quantidades apreciáveis deste na circulação. Isso é realizado pela conversão periférica de precursores androgênicos, principalmente androstenediona, para estrogênio. Dessa forma, os estresses físico e mental podem aumentar a contribuição adrenal de androgênios e subsequente conversão para estrogênios, podendo sustentar um nível sanguíneo de estrogênio no momento em que o seu declínio é necessário para ocorrer a ovulação. Isso acontece nas atletas, por exemplo, que podem ficar meses sem ovular e, portanto, sem menstruar.

O tecido adiposo é capaz de converter androstenediona em estrogênio (estrona). O percentual de conversão aumenta com o aumento da massa corpórea, o que explica a associação de obesidade com anovulação e elevada incidência de câncer de

endométrio nessa população, devido ao hiperestímulo pelas altas doses de estrogênio.

2.8.4 Produção de androgênios

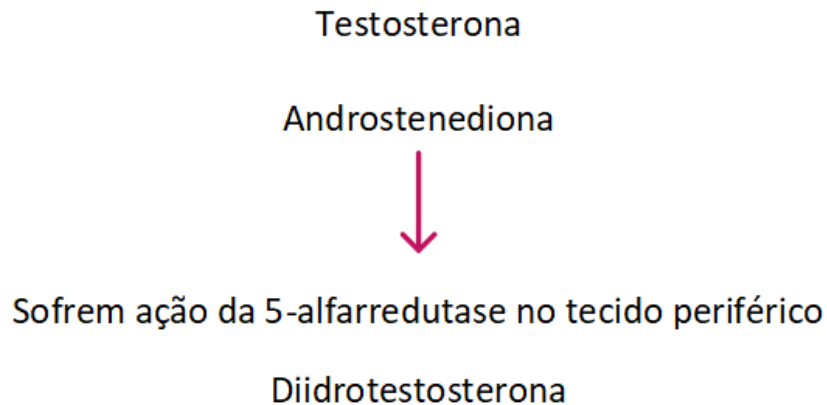
Os androgênios são produzidos exclusivamente pelos ovários e pelas suprarrenais, em diferentes proporções. A regulação da síntese de androgênios é realizada por LH, ACTH e fatores intraglandulares parácrinos. Aproximadamente 80% da testosterona sérica circulam ligados à globulina carreadora de hormônio sexual (SHBG, do inglês *sex hormone-binding globulin*), 19% circulam ligados à albumina de forma instável e 1% na forma livre – essa é a forma que tem atividade biológica. O SHBG apresenta síntese hepática estimulada pelos estrogênios e pelo hormônio tireoidiano e inibida pelos androgênios e pela insulina. Logo, a ação androgênica poderá ser aumentada ou atenuada em função da produção de SHBG.

Outro fator que afeta clinicamente a resposta androgênica é a atividade da 5-alfaredutase, encontrada nas células da unidade pilossebácea, que transforma testosterona em diidrotestosterona – androgênio com atividade biológica mais potente. Portanto, os níveis de SHBG e a atividade da 5-alfaredutase podem modificar as ações da testosterona plasmática. Há, ainda, a conversão periférica de androgênios em estrogênio realizada pela aromatase presente no fígado, músculo e tecido adiposo.

As principais fontes androgênicas são testosterona, diidrotestosterona, androstenediona, deidroepiandrosterona (DHEA) e S-DHEAS. A camada reticular da suprarrenal sintetiza androgênios – esteroides C-19 – a partir da progesterona e da 17-hidroxiprogesterona, sob ação da 21-

hidroxilase. Cerca de 90% da secreção adrenal corresponde a DHEA ou S-DHEA.

Figura 2.17 - Produção da diidrotestosterona

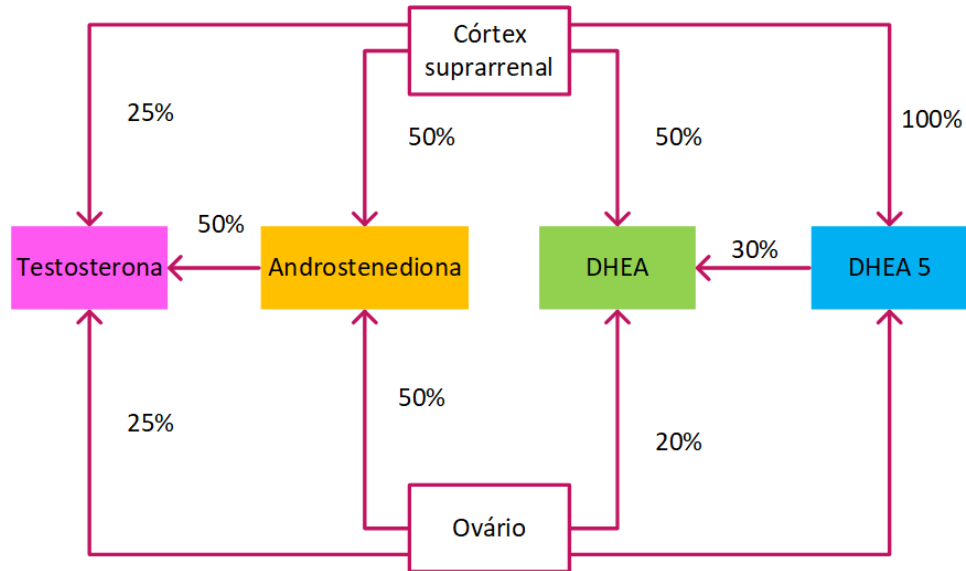


Fonte: elaborado pelos autores.

- 1. Testosterona:** principal androgênio circulante:
 - a) 25% adrenal;
 - b) 25% ovariano;
 - c) 50% conversão periférica da androstenediona. Esta pode ser convertida no fígado e em outros órgãos periféricos em testosterona. Observe-se que a androstenediona também pode ser convertida em testosterona, não só em estrona.
- 2. Androstenediona:** sua produção é de 50% ovários e 50% adrenais. É convertida periféricamente em testosterona, diidrotestosterona e estrona. Sua potência é baixa, correspondendo a 10% da potência da testosterona;
- 3. DHEA:**
 - a) 80% adrenal;
 - b) 20% ovários + hidrólise S-DHEA.
- 4. S-DHEA:**
 - a) Quase 100% adrenal;
 - b) Marcador de produção androgênica adrenal primária;

c) 64% conversão em DHEA.

Figura 2.18 - Produção de androgênios no sexo feminino



Fonte: elaborado pelos autores.

Os androgênios produzidos nos folículos ovarianos sofrem aromatização induzida por FSH, formando estrogênio. Os androgênios em baixa concentração potencializam a atividade da aromatase e produção de estrogênio. Porém, em concentrações elevadas de androgênio, as células da granulosa favorecem a conversão de androgênios para androgênios mais potentes que não podem ser convertidos em estrogênio e são capazes de inibir a formação dos receptores LH induzidos pelo FSH. Assim, aumentando a concentração local de androgênios acima de um nível crítico, há inibição da emergência do FD, levando à atresia folicular. Essa ação no ciclo normal pode ser importante para assegurar que somente um folículo alcance o ponto de ovulação, mas uma concentração excessiva de androgênios pode impedir o ciclo normal e causar anovulação crônica, como nos casos de síndrome dos ovários policísticos.

O excedente de androgênios produzidos pelas células da teca também pode ser convertido em estrogênio na periferia – aromatização periférica. Os órgãos e os tecidos que apresentam aromatase são: tecido adiposo, fígado e músculo esquelético. Por isso, mulheres obesas ou com sobrepeso apresentam maior conversão periférica de androgênios em estrogênio. O estrogênio periférico é a estrona.

Você sabe **como funciona o mecanismo das duas células das gonadotrofinas?**

A endocrinologia ovariana envolve duas células foliculares, teca e granulosa, e duas gonadotrofinas, FSH e LH. O LH age sobre as células da teca convertendo o colesterol em androgênios. O FSH age sobre as células da granulosa produzindo a enzima aromatase. Esta enzima converte os androgênios em estrogênios.

A primeira fase do ciclo menstrual é marcada pela ação do estrogênio. Ele prolifera o endométrio, produz um pico no final da fase proliferativa que deflagra o pico de LH. A segunda fase é marcada pela ação da progesterona, que torna o endométrio secretor. A luteólise ao final da segunda fase leva à queda nos níveis séricos de estrogênio e progesterona, desencadeando a menstruação.

ANTICONCEPÇÃO

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Aline Calixto

Jader Burtet



Quais pacientes podem e quais não podem usar anticoncepcionais combinados?

3.1 DEFINIÇÃO

A anticoncepção consiste em permitir a uma mulher decidir quantos filhos deseja ter e o momento de tê-los. Engloba, portanto, medidas contraceptivas e progestacionais, alcançadas por meio de orientação adequada oferecida por uma equipe multidisciplinar treinada para esse fim.

A paciente tem o direito de conhecer todos os métodos disponíveis, seus riscos e benefícios para tomar uma decisão livre e bem embasada. Esse aconselhamento deve considerar as características próprias de cada mulher e as de cada método.

Elaborado em 1933 por Raymond Pearl, o Índice de Pearl (IP) é o número de falhas do método a cada 100 mulheres/ano. Objetivamente, acompanha-se uma amostra de 100 mulheres usuárias de um método por 1 ano. O número de gestações ocorridas nesse intervalo de tempo é o IP. A Federação

Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), em concordância com a Organização Mundial da Saúde (OMS), considera que o método é eficaz quando o IP é inferior a 1 ($IP < 1$). Diversos métodos apresentam IP superior a 1, especialmente os comportamentais. Entretanto, as orientações médicas devem ser feitas respeitando-se a satisfação da paciente com o método, bem como seus valores sociais, culturais e religiosos. É importante ressaltar que o IP varia entre o uso perfeito (ideal) e o uso habitual – real, considerando esquecimento, uso inadequado –, ou seja, como deveria ser usado na teoria e como ocorre na prática.

Quadro 3.1 - Índices de falhas dos diferentes métodos

Anticoncepcional	Uso		
	Perfeito ou correto	Habitual ou comum	Continuidade (%)
Muito efetivos			
Implante	0,05	0,05	78
Vasectomia	0,1	0,15	100
DIU com levonorgestrel (SIU-LNG)	0,2	0,2	81
Esterilização feminina	0,5	0,5	100
DIU de cobre	0,6	0,8	78

Efetivos

Lactação e amenorreia	0,9	2	--
Injetáveis mensais	0,1	1	56
Pílulas combinadas	0,3	9	68
Pílulas de progestogênios	0,3	9	68
Anel vaginal	0,3	9	68
Adesivo	0,3	9	68
Injetáveis trimestrais	0,2	6	56

Moderadamente efetivos

Condom masculino	2	18	53
Abstinência em períodos férteis	2 a 5	24	51
Diafragma com espermicida	6	12	--

Pouco efetivos

Coito interrompido	4	27	42
Espermicida isolado	8	28	--

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2015.

Observe que todos os métodos que possuem IP abaixo de 1 com uso correto – todos os hormonais, o dispositivo intrauterino – DIU – de cobre, o DIU com levonorgestrel e os métodos cirúrgicos – são considerados eficazes.

3.2 MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

3.2.1 Comportamentais

Os índices de falha são altos com esses métodos, pois dependem de intensa motivação do casal e variações biológicas individuais.

3.2.1.1 Abstinência sexual periódica

Consiste na identificação do período fértil e consequente prática de abstinência sexual nesse período. Existem várias formas de identificação do período fértil, descritas a seguir.

1. Tabelinha

A “tabelinha”, ou método de Ogino-Knaus, baseia-se na abstinência periódica nos dias considerados férteis após o reconhecimento desse período. A mulher deve anotar cerca de 6 a 12 ciclos menstruais com padrão regular. Considere-se que:

- a) A ovulação ocorre entre 12 e 16 dias antes da menstruação;
- b) O óvulo pode ser fecundado no período de 12 a 24 horas após a ovulação;
- c) O espermatozoide pode fecundar até 72 horas após a ejaculação;

Na prática, a mulher observa o seu ciclo mais longo e o mais curto em 6 a 12 meses: do mais longo, subtraem-se 11 dias e, do mais curto, 18 dias. O intervalo entre esses dias do ciclo é considerado o período fértil, quando a mulher deverá abster-se de relações sexuais vaginais.

Exemplificando:

$X = \text{ciclo mais curto} - 18 \text{ dias.}$

$Y = \text{ciclo mais longo} - 11 \text{ dias.}$

Se uma paciente observou o padrão dos seus ciclos nos últimos 6 meses, o mais curto foi de 26 dias e o mais longo, de 30, calcula-se:

$X = 26 - 18; X = 8.$

$Y = 30 - 11; Y = 19.$

Inserindo os dias no ciclo, o casal deve evitar relações sexuais entre os dias 8 e 19 daquele ciclo. Lembrando que o primeiro dia do ciclo é o primeiro dia da menstruação.

Uma atenção que se deve ter é que esse método só pode ser usado em mulheres cuja menstruação adianta menos de 4 dias e atrasa menos de 2 dias, ou seja, em ciclos entre 26 e 32 dias.

Tem elevada taxa de falha: cerca de 24 gestações/100 mulheres/ano de uso.

2. Método da temperatura basal

O método da temperatura basal requer medidas diárias de temperatura oral, retal ou vaginal em repouso pela manhã. Elevação de cerca de $0,5^{\circ}\text{C}$ ($0,3$ a $0,8^{\circ}\text{C}$) na medida da temperatura basal é um indicativo de que ocorreu ovulação. O casal deve abster-se de relações sexuais desde a menstruação até 3 dias após a elevação da temperatura. Esse fenômeno ocorre porque a progesterona apresenta efeito termogênico. Portanto, se há aumento da temperatura corpórea, há progesterona, ou seja, existe corpo lúteo proveniente de uma ovulação.

3. Método de Billings

O exame diário do muco cervical, também chamado método de Billings, consiste na observação das suas características. O muco é mais fluido e elástico no período fértil, semelhante à clara de ovo, e mais espesso e opaco no período pós-ovulatório ou não fértil. Se a paciente nota a alteração

característica do muco, o casal deve evitar relações sexuais. A paciente deve acompanhar as modificações do muco, que se torna mais fino, filante e elástico, lembrando clara de ovo – essas três características sugerem a ação do estrogênio no muco cervical. Quando a secreção se torna mais espessa e opaca, o casal deve evitar relações por mais 4 dias. A progesterona torna o muco opaco e mais espesso. A taxa de falha é de 5,3 a 32,1 gestações/100 mulheres/ano, ou seja, bastante variável, podendo ser muito elevada, dependendo da capacidade da mulher em perceber e interpretar as características do muco.

4. Método sintotérmico

O método sintotérmico é a associação dos métodos de muco cervical e temperatura basal ou muco cervical e “tabelinha”. Outros sinais sistêmicos que sugerem ovulação, como dor ovulatória e sangramento intermenstrual, também podem ser avaliados. A taxa de falha também é alta (cerca de 4,9 a 34,4 gestações/100 mulheres/ano).

3.2.1.2 Coito interrompido

O coito interrompido consiste na ejaculação extravaginal e tem altas taxas de falha. O líquido pré-ejaculatório pode conter espermatozoides vivos, o que aumenta o índice de falha desse método. Não protege contra as Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), e há risco de disfunção sexual. A taxa de falha é altíssima: de 4 a 27 gestações/100 mulheres/ano.

3.2.2 Barreira

São métodos anticoncepcionais que funcionam de forma mecânica ou química, impedindo a ascensão dos espermatozoides pelo útero e pelas trompas – não há fecundação do oócito nas tubas. A associação entre os químicos e mecânicos aumenta a eficácia contraceptiva do método.

Além do preservativo feminino e do masculino, os métodos de barreira cervical – diafragma, capuz cervical e esponjas – têm importante papel auxiliar na redução da transmissão de ISTs, visto que a cérvix uterina é porta de entrada para essas doenças.

O preservativo masculino e o feminino são os únicos métodos anticoncepcionais que protegem contra infecções sexualmente transmissíveis, inclusive HIV/AIDS.

3.2.2.1 Preservativos masculino e feminino

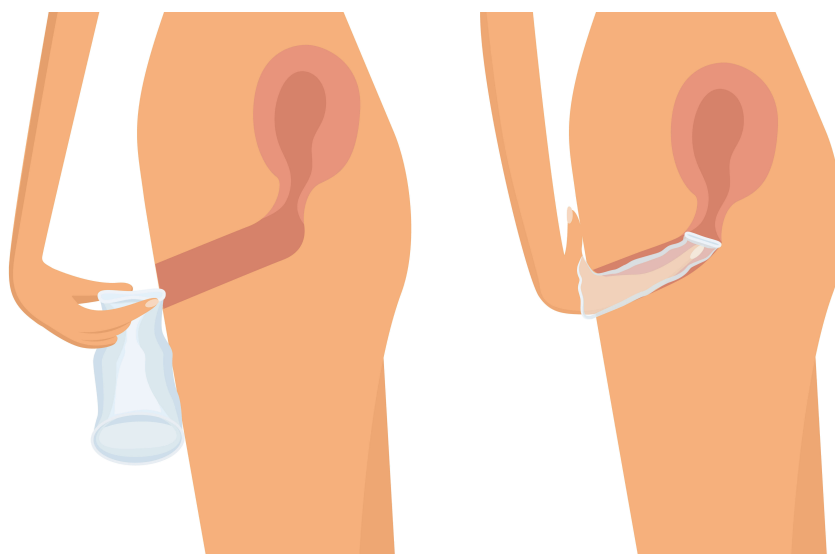
O preservativo masculino e o feminino não apresentam contraindicações; pelo contrário, recomenda-se seu uso mesmo quando associado a outro método contraceptivo. O IP do *condom* masculino é de 2 a 18. O preservativo feminino apresenta limitação em seu uso em pacientes virgens. Não são tão eficazes como métodos contraceptivos quanto os métodos hormonais. Falhas no uso de *condom* masculino são associadas ao mau uso do método, na maioria das vezes, e à lubrificação insuficiente durante seu uso ou preservativo danificado. Deve-se evitar o uso de lubrificantes oleosos nos preservativos de látex. Os únicos efeitos colaterais são

sintomas alérgicos em indivíduos sensíveis ao látex ou aos lubrificantes.

Os preservativos masculino e feminino devem ser utilizados em todo coito com o objetivo de prevenir a transmissão e o contágio das ISTs, além de ser alternativa a casais que não têm indicação de métodos irreversíveis e apresentam contraindicação aos métodos hormonais e intrauterinos.

O preservativo masculino protege contra as seguintes ISTs: *Chlamydia*, gonorreia, herpes genital, sífilis, tricomoníase, hepatite B e HIV. A eficácia contraceptiva dos preservativos femininos pode aumentar quando utilizados com espermicidas, preferencialmente aqueles à base de água, com nonoxinol-9. Os preservativos femininos não podem ser utilizados em pacientes com prolapsos genitais.

Figura 3.1 - Preservativo feminino



Fonte: Deborah Asamoah.

3.2.2.2 Capuz cervical

O capuz cervical, que não existe no Brasil, consiste em dispositivo de látex que se adapta e adere ao colo uterino por sucção. Tem eficácia semelhante à do diafragma, entretanto é bastante suscetível ao manuseio equivocado da paciente. É contraindicado em casos de infecções vaginais ou Doença Inflamatória Pélvica (DIP), a virgens e quando há defeito anatômico que o impeça de ser colocado.

3.2.2.3 Diafragma

O diafragma (Figura 3.2) é um objeto em formato de concha de látex ou silicone, colocado sob o colo uterino, ocluindo o canal cervical. Sua eficácia é baixa – de 6 a 12 gestações por 100 mulheres/ano. Pode ser usado associado ao espermicida, a ser colocado em duas etapas distintas: inicialmente na borda e parte côncava do diafragma antes de ser inserido; posteriormente antes das relações sexuais, com aplicador vaginal. O diafragma é colocado até 2 horas antes das relações sexuais e deve permanecer após o coito, por 6 horas. Sua vida média útil gira em torno de 3 anos.

São pontos importantes:

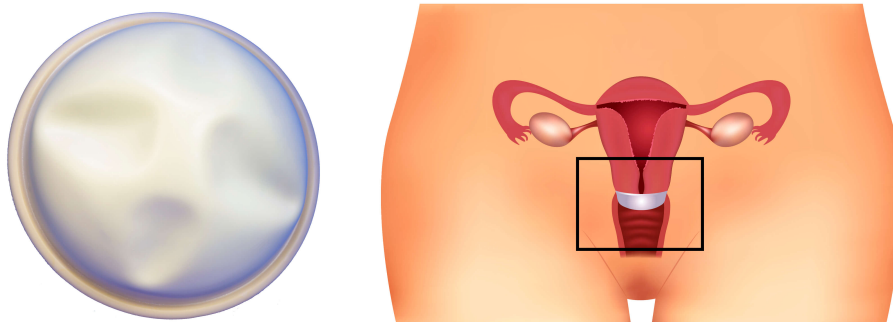
1. Contraindicações ao uso:
 - a) Infecção genital;
 - b) DIP;
 - c) Virgens;
 - d) Alterações anatômicas;
 - e) Alto risco ou portadoras de HIV;
 - f) Infecção urinária e candidíase de repetição;
 - g) História de síndrome do choque tóxico.
2. Possíveis candidatas ao uso:
 - a) Doença cardíaca valvar complicada e outras condições clínicas em que o uso de hormônios ofereça riscos relevantes – por não apresentar efeito sistêmico;

- b) Baixo risco para infecções pelo HIV e outras ISTs;
 - c) Quando a paciente não deseja fazer uso de hormônios.
3. Diminuição da ocorrência, porém sem eliminação do risco, das seguintes ISTs: gonococo e clamídia;
4. Não proteção contra as seguintes ISTs:
- a) HIV;
 - b) Papilomavírus humano (HPV);
 - c) Herpes genital;
 - d) Tricomoníase.

E ainda:

- 5. Pode ocorrer corrimento vaginal intenso de odor fétido caso o diafragma seja deixado por muito tempo no local;
- 6. Pode provocar dor pélvica, cólicas e retenção urinária se mal colocado – fator de risco para infecção de trato urinário;
- 7. Pode ocasionar síndrome do choque tóxico, que também pode ocorrer durante o uso de absorventes internos;
- 8. Deve ser retirado durante a menstruação;
- 9. Não interfere no aleitamento materno.

Figura 3.2 - Diafragma



Fonte: Beate Panosch e Tefi.

3.2.2.4 Espermicida

O espermicida, ou espermaticida, tem como ação imobilizar e destruir os espermatozoides, e o fármaco mais frequentemente utilizado é o nonoxinol-9. Geralmente, é utilizado em associação a outro método de barreira para aumentar a eficácia. Não é muito efetivo se utilizado isoladamente e não protege contra ISTs.

O uso repetitivo de espermicidas pode provocar lesões – fissuras e microerosões vaginais, cervicais e retais – nas mucosas vaginal e retal, dependendo da frequência de uso e do volume aplicado. Esse fato aumenta o risco de transmissão do HIV e outras ISTs. Logo, mulheres com risco aumentado de IST e HIV, assim como aquelas com muitas relações sexuais diárias, não devem fazer uso dessas substâncias. Outras contraindicações são DIP e/ou cervicite atual ou nos últimos 3 meses ou casos de alergia ao produto.

Outras características:

1. Não interferência no aleitamento materno;
2. Irritação ou alergia na vagina ou no pênis: 1 a 5%;
3. Possível aumento do risco de candidíase, vaginose e infecção do trato urinário na mulher.

3.2.2.5 Esponja vaginal

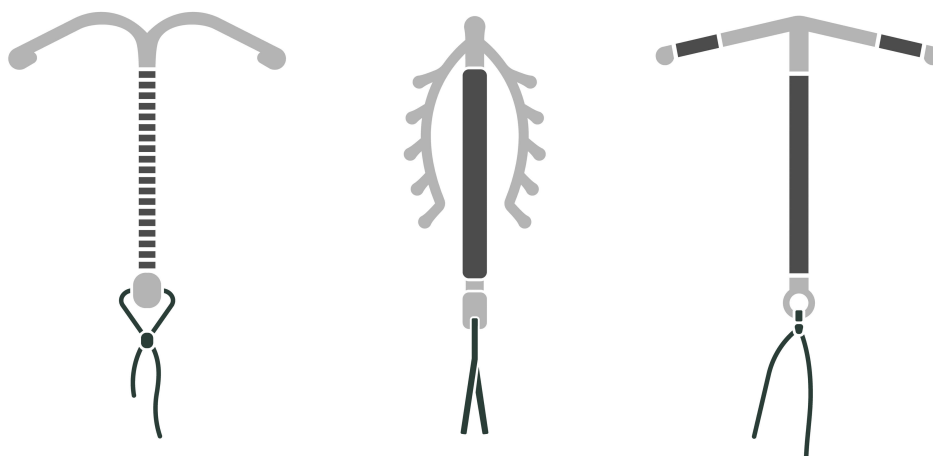
A esponja vaginal deve absorver o sêmen e bloquear a entrada dos espermatozoides no canal cervical, contendo o nonoxinol-9. Contudo, não é encontrada no Brasil.

3.2.2.6 Dispositivo intrauterino

O DIU é um método contraceptivo que fica alojado na cavidade uterina. Atualmente, os modelos disponíveis são:

1. DIU de cobre – TCu 380A (modelo mais usado): altamente eficaz em prevenir gestação. Nova T e Multiload são modelos que podem ser úteis em mulheres com canal cervical estenótico, porém apresentam menor eficácia. Existe também um novo modelo de DIU de cobre que associa prata no dispositivo. É recente e apresenta o mesmo mecanismo de ação do DIU de cobre;
2. DIU hormonal – medicado com levonorgestrel: também chamado sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) – Mirena® (Figura 3.3).

Figura 3.3 - Modelos de dispositivos intrauterinos



Fonte: adaptado de Double Brain.

1. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do DIU é a reação do tipo corpo estranho. A presença do corpo estranho no interior da cavidade uterina aumenta a concentração de marcadores inflamatórios no líquido uterino e tubário e altera o seu pH; dessa forma, cria um ambiente hostil à sobrevivência do espermatozoide e à ocorrência da fecundação. Com esse mecanismo, a possibilidade de fecundação é muito baixa. Os

íons de cobre também têm efeito direto na motilidade espermática, reduzindo a capacidade de penetração no muco cervical. Para a OMS, há a interferência em etapas prévias à fertilização, por isso é considerado método não abortivo.

2. Eficácia

Alta, com taxas de 0,6 gestação por 100 mulheres/ano. Sua durabilidade varia de 5 a 10 anos, dependendo do modelo estudado. O DIU de cobre TCu 380A tem durabilidade de 10 anos. O modelo Multiload tem validade de 5 anos, assim como o de cobre e prata.

3. Indicações

Qualquer mulher sem contraindicação ao seu uso, especialmente aquelas que buscam contracepção não hormonal, confiável, reversível e que independa do coito.

4. Efeitos colaterais

Pode ocorrer perfuração uterina durante a inserção do DIU. Fatores como inserção pós-parto, operador inexperiente e útero extremamente anteversofletido ou retrovertido são fatores de risco para o evento.

A expulsão do DIU varia de 2 a 10% das usuárias e geralmente ocorre nos primeiros dias após a inserção. As taxas de inserção costumam ser inversamente proporcionais ao tempo de inserção. Pós-parto, nuliparidade e expulsão prévia do DIU são fatores de risco para o evento.

Podem-se observar dismenorreia, aumento do fluxo menstrual e sangramento intermenstrual

5. Contraindicações

São contraindicações: gestação confirmada ou suspeita; presença de cervicite purulenta; pacientes com dismenorrea moderada a grave; fluxo menstrual já volumoso; alterações anatômicas, como útero bicornu ou didelfo, septo longitudinal ou transverso; moléstia inflamatória pélvica aguda no último mês; antecedentes de dois ou mais episódios de moléstia inflamatória pélvica aguda no último ano; sangramento genital não esclarecido; tuberculose pélvica; câncer de colo, corpo uterino ou ovário.

As discrasias sanguíneas – doença de von Willebrand e deficiência de fator VIII – e a trombocitopenia também contraindicam o seu uso, devido ao risco de hemorragia. A doença de Wilson é uma patologia em que existe diminuição na capacidade de excreção do cobre, com isso também contraindica o uso do DIU de cobre. A infecção pelo HIV com CD4 abaixo de 200 células/mm³ é outra contraindicação. Por outro lado, um conceito estigmatizado de que o DIU não poderia ser utilizado por nuligestas é obsoleto. Diversos estudos recentes têm demonstrado que o método é seguro e pode ser utilizado tanto por pacientes que já gestaram quanto por pacientes que não gestaram.

6. Informações importantes

O DIU não é considerado abortivo, pois previne a fertilização.

Em virtude do maior risco de infecção ascendente pelo trato reprodutivo feminino, deve-se orientar a paciente a procurar assistência médica sempre que apresentar leucorreia, dor pélvica, sangramento vaginal anormal, febre com suspeita de infecção pélvica ou atraso menstrual.

7. Dispositivo intrauterino e infecção pélvica

De modo geral, o risco de aquisição de uma infecção pélvica em usuária de DIU é o dobro em relação à população geral e muito mais elevado nas semanas subsequentes à colocação, explicando-se, portanto, que a principal causa de infecção seja diretamente relacionada à exposição prévia da paciente a um agente sexualmente transmissível. Estudos recentes comprovam que o maior risco de infecção pélvica ocorre até 20 dias após a sua inserção. Portadoras de infecção assintomática por clamídia e gonococo tendem a apresentar um quadro de DIP sintomática após a inserção do DIU. Mesmo sabendo que as usuárias de DIU têm maior chance de infecção, as taxas dessa complicação são baixas, diminuindo com o tempo. Um estudo da OMS mostra que, após 7 anos de uso, a taxa foi de 1% das usuárias; outros estudos americanos mostraram taxas de infecção de 1,6 a 1,8 vez maior em usuárias de DIU de cobre em comparação com as não usuárias do método.

O maior temor quando uma usuária de DIU é acometida por uma infecção pélvica – chamada DIP ou moléstia inflamatória pélvica aguda – é que as complicações, em longo prazo, podem ser graves, aumentando a chance de esterilidade por dano irreversível ao epitélio endotubário nas tubas uterinas.

A única infecção pélvica que inquestionavelmente está associada ao uso do DIU é a actinomicose. O germe é uma bactéria denominada *Actinomyces israelii*. Até 20% dos esfregaços cervicais em usuárias de DIU de cobre são positivos para esse germe. A maioria das pacientes portadoras desta bactéria não desenvolverá nenhum quadro clínico. A minoria delas pode apresentar actinomicose. O quadro clínico é de uma cervicite purulenta que pode evoluir para um quadro de doença inflamatória pélvica. O tratamento é feito com antibiótico – penicilina G, tetraciclina ou doxiciclina.

8. Dispositivo intrauterino e gestação

A remoção do DIU está indicada imediatamente, assim que o diagnóstico de gestação intrauterina é confirmado, para evitar a principal complicação de uma gestação com o método, que é o aborto espontâneo – 50 a 60% dos casos. A imensa maioria desses abortamentos ocorre no segundo trimestre, muitas vezes em situação de infecção – aborto séptico. A retirada do DIU por si só pode provocar um abortamento, porém permite aumentar as chances de sucesso da gravidez. Após a remoção do dispositivo, o risco de abortamento é de, aproximadamente, 30%, chegando a 75% com a manutenção do dispositivo, que também está associado a parto prematuro. A retirada do DIU pode ser feita por histeroscopia durante a gestação.

Com relação à gestação ectópica, o risco nas usuárias de DIU é menor do que entre as mulheres que não usam nenhum método contraceptivo; por outro lado, se uma usuária do método engravidar, será imperativo pensar em gestação ectópica, pois a proteção concedida pelo DIU é maior para gravidez tópica do que para ectópica. Logo, o DIU não aumenta o risco de gravidez ectópica, mas, caso a gestação ocorra, há maior chance de que ela o seja.

9. Alguns pontos importantes são:

- a) Mulheres em risco de endocardite podem utilizar o DIU, mas devem fazer antibioticoprofilaxia no momento da inserção;
- b) Deve-se ter cuidado em jovens e adolescentes, pelo risco de ISTs. Logo, não importa a paridade na escolha de usar ou não o DIU, e sim a suscetibilidade da paciente às ISTs. As nulíparas podem apresentar maior quadro de dor e aumento do fluxo menstrual com a inserção do dispositivo;

- c) O DIU pode ser inserido até 2 dias do parto vaginal ou após 4 semanas;
- d) O DIU pode ser inserido logo após abortamento de primeiro trimestre, sem aumento nas taxas de expulsão;
- e) O DIU não altera a amamentação;
- f) Na perimenopausa e em mulheres com fluxo menstrual aumentado, deve-se optar pelo DIU hormonal (Mirena®);
- g) Não é necessário antibiótico antes da inserção do DIU;
- h) Caso não seja possível a remoção do DIU com a pinça Cheron – exemplo: não visualização do fio do DIU –, pode-se tentar a utilização de pinça específica ou optar pela retirada por histeroscopia.

3.2.2.7 Dispositivo intrauterino medicado com progesterona – sistema intrauterino liberador de levonorgestrel – Mirena®

O DIU com levonorgestrel, ou sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), é um reservatório de levonorgestrel – progestogênio sintético – com liberação intrauterina, durabilidade de 5 anos, menos efeitos colaterais e eficácia um pouco maior que a do DIU de cobre. Este método é considerado hormonal porque libera progesterona constantemente na cavidade uterina. Todavia, é estudado dentro dos métodos de barreira pela sua semelhança ao DIU de cobre no seu formato e usabilidade. O retorno à fertilidade após a sua retirada é quase imediato. A liberação de progesterona intrauterina torna o muco cervical espesso e hostil à penetração do espermatozoide, além de inibir a resposta endometrial ao estradiol circulante – efeito antiproliferativo endometrial.

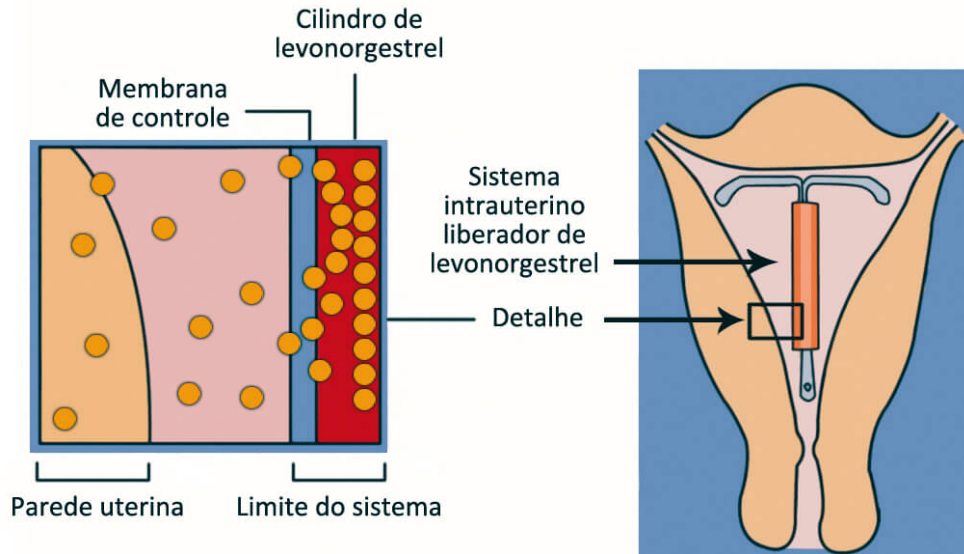
São características importantes do SIU-LNG:

1. Cerca de 20% das pacientes evoluem para amenorreia no primeiro ano após a inserção. Do segundo ao quinto ano, esse número aumenta para 50%;

2. Pode ser utilizado como veículo para terapia de reposição hormonal;
3. Pode ser utilizado no tratamento de sangramento uterino anormal, hiperplasia endometrial e da adenomiose;
4. No tratamento da endometriose, observa-se redução da dor pélvica crônica e da dismenorreia;
5. Há pouca absorção sistêmica da progesterona. Em consequência, pode ocorrer inibição parcial do desenvolvimento folicular ovariano e da ovulação; 15% das pacientes apresentam ciclos anovulatórios;
6. SIU-LNG e gravidez: o SIU também deve ser removido, como na gestação com DIU de cobre e, se necessário, por via histeroscópica. Entretanto, se gestação avançada (> 12 semanas) e DIU distante do orifício interno do colo, deve-se evitar a sua retirada, pois a taxa de insucesso é bastante elevada. Neste caso, a gestação seguirá com o DIU intracavitário e risco aumentado de abortamento, trabalho de parto prematuro e infecções.

Cerca de 30% das usuárias apresentarão cistos ovarianos funcionais à ultrassonografia. Esses cistos costumam ser assintomáticos e tendem a desaparecer. Portanto, a conduta diante de um achado de cistos ovarianos simples em usuárias de SIU-LNG é expectante.

Figura 3.4 - Sistema intrauterino com liberação contínua de levonorgestrel



Quadro 3.2 - Efeitos adversos do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

Complicações	Manifestações clínicas
Expulsão do DIU	<p>Sangramento irregular ou dores em todos os ciclos</p> <hr/> <p>Dor persistente durante as relações sexuais – expulsão parcial</p>
Deslocamento do DIU	<p>Sangramento importante e/ou dores abdominais nos primeiros 3 a 5 dias após a inserção do DIU</p> <hr/> <p>Sangramento irregular ou dores em todos os ciclos</p> <hr/> <p>Dor persistente durante as relações sexuais</p> <hr/> <p>Fios do SIU-LNG mais longos ou não visíveis</p>

<p>Perfuração uterina</p>	<p>Sangramento importante e/ou dores abdominais nos primeiros 3 a 5 dias após a inserção do DIU</p> <hr/> <p>Dor persistente durante as relações sexuais</p>
<p>Infecção</p>	<p>Sangramento importante e/ou dores abdominais nos primeiros 3 a 5 dias após a inserção do DIU</p> <hr/> <p>Febre ou calafrios com ou sem corrimento vaginal associado</p> <hr/> <p>Dor persistente durante as relações sexuais</p>
<p>Gestação tópica ou ectópica</p>	<p>Dor abdominal, amenorreia ou menstruações infrequentes, beta-HCG positivo, náuseas e vômitos</p> <hr/> <p>Atraso menstrual com sintomas de gravidez</p> <hr/> <p>Expulsão do DIU</p> <hr/> <p>Fios do SIU-LNG mais longos ou não visíveis</p>

As contraindicações do DIU com levonorgestrel são as mesmas do DIU de cobre, com exceção dos casos de sangramento excessivo, dismenorreia e doença de Wilson. O SIU-LNG foi desenvolvido justamente para diminuir o sangramento excessivo. Portanto, pacientes que apresentam fluxo intenso e pacientes com discrasias sanguíneas – doença de von Willebrand e deficiência de fator VIII – podem usar o SIU-LNG. É importante lembrar que as alterações anatômicas

do útero que costumam provocar sangramento excessivo – miomas submucosos grandes, por exemplo – seguem como contraindicação ao uso de SIU-LNG, assim como do DIU de cobre.

Pacientes com dismenorreia intensa também podem usar SIU-LNG. A liberação contínua de progesterona tende a diminuir a sintomatologia. A doença de Wilson, que contraindica o uso de DIU de cobre, não contraindica o uso de SIU-LNG.

A contraindicação ao uso do SIU-LNG que não se aplica ao DIU de cobre é o câncer de mama atual ou tratado. Como ainda não existem estudos robustos que afirmem não haver risco, o SIU-LNG permanece contraindicado a essas pacientes. A outra contraindicação é a cirrose grave. Apesar de a absorção do levonorgestrel ser baixa, o risco será aumentado em pacientes que apresentarem essa condição. Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que apresentem positividade para os anticorpos antifosfolípides – anticoagulante lúpico e anticardiolipina – também apresentam contraindicação ao seu uso.

3.2.2.8 Lactação e amenorreia

Em razão da hiperprolactinemia fisiológica e do hipoestrogenismo decorrentes da amamentação, há inibição da função ovulatória quando o aleitamento é exclusivo, normalmente nos primeiros 6 meses pós-parto, e se a mulher se mantém em amenorreia. Nessas condições, a eficácia é alta, com taxas de falha de duas gestações por 100 mulheres/ano. A amamentação não tem efeitos colaterais e estimula a formação e o vínculo mãe-bebê. Quando quaisquer das condições descritas não estão mais presentes, o método

deve ser substituído por outro que não interfira na amamentação. Normalmente, opta-se por métodos não hormonais ou com progestogênio exclusivo, uma vez que o estrogênio influencia a redução da lactação.

3.2.3 Métodos hormonais

3.2.3.1 Contraceptivos hormonais orais

São as popularmente chamadas pílulas anticoncepcionais, que se dividem em monofásicas. Todos os comprimidos têm a mesma dosagem de medicamentos; bifásicas, com duas dosagens diferentes na cartela; e trifásicas, com três dosagens. Podem ser combinados quando são compostos de dois esteroides – estrogênio + progestogênio – ou de progestogênio exclusivo (Figura 3.5). A composição estrogênica da maioria dos contraceptivos combinados é feita com o etinilestradiol – estrogênio sintético –, mas já existem pílulas com valerato de estradiol e 17-betaestradiol – estrogênios com molécula similar ao estrogênio endógeno natural. Os contraceptivos hormonais orais combinados podem ser classificados quanto à dosagem de estrogênios.

1. **Alta:** 50 µg ou mais de etinilestradiol – não são mais fabricados;
2. **Baixa:** 20, 30 e 35 µg de etinilestradiol;
3. **Muito baixa ou microdose:** 15 µg de etinilestradiol.

Os contraceptivos de progestogênio exclusivo podem ser do tipo minipílula, com dosagem de progestogênio que varia de 1/2 a 1/10 da quantidade de progestogênio dos contraceptivos combinados e estão indicados ao período de amamentação, visto que sua eficácia menor pode ser compensada pelo efeito anticoncepcional da lactação; e do tipo pílula, somente com

desogestrel, 75 µg, eficaz mesmo fora da lactação. Induzem amenorreia, logo são bastante empregados em pacientes que se beneficiam dessa condição, como na endometriose, anemia ferropriva por sangramento excessivo ou outras. As pílulas de progestogênio exclusivo também são consideradas boa opção para as pacientes com contraindicação ao uso de estrogênio: história pessoal progressiva de tromboembolismo venoso, enxaqueca com aura, tabagismo acima de 35 anos, cirrose hepática, hipertensão arterial, *diabetes mellitus* há 20 anos ou mais ou com lesão vascular etc.

O mecanismo de ação da pílula apenas de progesterona envolve:

1. Espessamento do muco cervical, dificultando a penetração e a ascensão dos espermatozoides;
2. Inibição da ovulação pelo bloqueio do pico de hormônio luteinizante (LH);
3. Alterações endometriais – hipo ou atrofia;
4. Alterações da motilidade tubária.

Figura 3.5 - Anticoncepcionais orais de progestogênio exclusivo



Fonte: Vitahima.

O mecanismo de ação da pílula combinada – estrogênio + progesterona – envolve a supressão da ovulação, que acontece pela inibição da secreção hipotalâmica dos fatores liberadores das gonadotrofinas, fundamentalmente o GnRH, assim como pela inibição da síntese de gonadotrofinas hipofisárias. O progestogênio inibe a secreção do LH, e o componente estrogênico promove uma discreta proliferação endometrial para permitir que o sangramento ocorra somente durante o período de pausa. Há, ainda, modificação no muco cervical, redução na motilidade ciliar tubária e transformação inadequada do endométrio, corroborando para a infertilidade reversível associada ao uso de contraceptivo hormonal oral combinado.

Riscos e benefícios dos contraceptivos hormonais combinados:

1. Eficácia: para o uso ideal, a falha é de 0,3 gestação por 100 mulheres/ano; já no uso rotineiro, é cerca de nove gestações por 100 mulheres/ano. A imensa maioria das falhas decorre do uso incorreto por esquecimentos;

2. Efeitos benéficos: são diversos, além do efeito contraceptivo: proteção contra gravidez ectópica, câncer de ovário e de endométrio, alterações fibrocísticas benignas da mama, endometriose, retorno imediato à fertilidade com a suspensão do método, sangramentos menstruais regulares, tratamento e prevenção da anemia ferropriva. Outros benefícios incluem diminuição importante da dismenorreia e dos sintomas da Síndrome Pré-Menstrual (SPM). A dor que algumas mulheres podem apresentar pelo próprio fenômeno da ovulação – dor de ovulação ou *mittelschmerz* – também é tratada com o uso dos anticoncepcionais hormonais.

No Quadro 3.3 estão os efeitos colaterais dos contraceptivos hormonais orais combinados (ACOs), lembrando que a intensidade desses efeitos depende da dosagem hormonal e do tipo de progestogênio utilizado.

Quadro 3.3 - Efeitos colaterais dos contraceptivos hormonais orais combinados

Sinais e sintomas	Comentários
Náuseas	Pode haver hepatite medicamentosa. Os ACOs devem ser evitados em pacientes com tumores hepáticos e hepatite
Cefaleia	Na presença de enxaqueca com aura, os ACOs deverão ser suspensos, pois são fator de risco para Acidente Vascular Cerebral (AVC)
Edema	Ocorre por retenção hídrica, podendo-se optar pela drospirenona como progestogênio, visto que apresenta efeito antimineralocorticoide. Há progesteronas que provocam retenção hídrica
Mastalgia	Pode ser amenizada usando-se menor dose estrogênica e associando-se a progestogênio menos seletivo ou drospirenona
Acne	Depende da progesterona associada. Progesteronas de ação antiandrogênica melhoram a acne, como ciproterona, drospirenona e clormadinona
Sangramento irregular	ACO's podem provocar sangramentos de escape (<i>spotting</i>), principalmente nos três primeiros ciclos, sobretudo aqueles de muito baixa dose. Esse sangramento também pode acontecer ao longo do uso prolongado devido à hipotrofia endometrial
Alterações de humor e depressão	Ocorrem pela mudança hormonal
Diminuição da libido	Ocorre principalmente nos ACOs com efeito antiandrogênico, como ciproterona, drospirenona, dienogeste e nomegestrol

Eventos tromboembólicos	São causados, principalmente, pelo estrogênio do ACO. O estrogênio favorece o sistema pró-coagulação, aumentando o risco de fenômenos tromboembólicos. Os estudos evidenciam que esse aumento de risco é sempre maior no primeiro ano de uso
Infarto agudo do miocárdio	Em usuárias de ACO, em geral, é associado a outros fatores de risco, como tabagismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia
Acidente vascular cerebral	É extremamente raro e também associado aos fatores de risco para infarto agudo do miocárdio e à presença de enxaqueca com aura
Hipertensão arterial sistêmica	O etinilestradiol provoca o aumento do substrato de renina, com conseqüente maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Geralmente, não causa hipertensão, mas pode piorar a hipertensão preexistente

Em 2017 foi publicado um estudo feito na Dinamarca que encontrou um pequeno aumento do risco de câncer de mama associado ao uso de anticoncepcional hormonal. O risco relativo desse câncer em usuárias de anticoncepcional hormonal foi de 1,09 para quem usou por menos de 1 ano e 1,38 para quem o usou por mais de 10 anos. Apesar de haver um aumento de risco pela conclusão desse estudo, ainda é considerado um aumento pequeno – 13 casos a cada 100.000 mulheres/ano.

A diferença no progestogênio tem grande influência no seu poder androgênico; os derivados da 19-nortestosterona têm os maiores efeitos androgênicos e diabetogênicos. Outras alterações indesejáveis são maior ocorrência de

hipercoagulabilidade e tendência à retenção hídrica, podendo elevar os níveis tensionais.

O etinilestradiol é o principal estrogênio nos ACOs e cursa com aumento do substrato de renina, elevando a síntese de angiotensina e a produção de aldosterona, gerando vasoconstrição e retenção de sódio e água, com consequente elevação pressórica. Entretanto, não é frequente a hipertensão ocasionada pelo uso de ACO, mas pode haver piora de hipertensão preexistente. O impacto hepático do estrogênio é dose-dependente. Apresenta, ainda, perfil protrombótico dose-dependente, reduz o colesterol total e o LDL e aumenta o HDL.

O estrogênio também tem a função de aumentar a produção hepática da proteína carreadora dos esteroides sexuais (SHBG). Essa proteína se liga à testosterona anulando a ação deste hormônio – a testosterona biologicamente ativa é a forma livre. Consequentemente, os anticoncepcionais com estrogênio têm a tendência a diminuir a testosterona livre melhorando acne, seborreia e hirsutismo. Paralelamente, podem levar a redução de libido pela diminuição dos androgênios biologicamente ativos.

O componente progestacional dos anticoncepcionais é variável e apresenta particularidades. Os principais progestogênios utilizados nos contraceptivos hormonais são divididos em classes conforme a sua geração:

1. Primeira geração – noretisterona e medroxiprogesterona: faz parte do grupo das primeiras progesteronas sintéticas introduzidas. Possui efeito progestacional fraco e elevada ação androgênica e está associado ao risco de eventos trombogênicos em associação ao etinilestradiol. Há evidências

de diminuição do colesterol HDL, aumento do LDL e aumento de triglicérides;

2. Segunda geração – levonorgestrel: desenvolvido a partir da noretisterona, apresenta maior seletividade pelo receptor da progesterona. Estudos evidenciam diminuição considerável no risco de eventos tromboembólicos em relação à noretisterona. Entretanto, apresenta importante atividade androgênica. As evidências clínicas também mostram piora no perfil lipídico – diminuição do HDL e aumento do LDL e de triglicérides;

3. Terceira geração – desogestrel e gestodeno: foram desenvolvidos para diminuir o efeito androgênico e o impacto negativo no perfil lipídico e possuem afinidade duas vezes maior com o receptor de progesterona e duas vezes menor com o receptor de androgênios. Além disso, evidenciam melhora do perfil lipídico – aumento do HDL e diminuição do LDL e triglicérides. Entretanto, um grande ensaio clínico realizado na Inglaterra (Carper *et al.*, 1995) evidenciou um aumento substancial no risco tromboembólico em relação ao levonorgestrel e à noretisterona. Estudos posteriores confirmaram o achado, e o risco trombogênico é duas vezes maior em relação aos progestogênios noretisterona e levonorgestrel;

4. Quarta geração – drospirenona, dienogest e nomegestrol: são progestogênios com efeito antimineralocorticoide e antiandrogênico que apresentam maior risco trombogênico do que o desogestrel e o gestodeno. Em relação ao perfil lipídico, determinam aumento do HDL e diminuição do LDL e triglicérides.

Dessa forma, constata-se que, quanto mais antiandrogênico for um progestogênio, maior será o seu risco tromboembólico. Conclui-se, portanto, que o progestogênio de menor risco trombogênico é o levonorgestrel.

A ciproterona é um progestogênio derivado da 17-alfa-hidroprogesterona que não se enquadra em nenhuma das gerações de progestogênios. Foi desenvolvida com o intuito

de apresentar o maior efeito antiandrogênico, o que faz que, conseqüentemente, seja a que apresenta o maior risco trombogênico. De qualquer forma, é importante lembrar que esses riscos associados ao progestogênio isoladamente são baixos, quase desprezíveis, quando comparados ao risco do componente estrogênico. Além disso, o risco de fenômenos tromboembólicos da própria alteração fisiológica da gestação é maior do que o risco do progestogênio isoladamente – isso significa que a gravidez oferece maior risco do que usar uma progesterona de quarta geração ou ciproterona.

As contraindicações aos ACOs podem se dividir em dois subgrupos:

1. Aqueles considerados na categoria 3 de risco, denominados no passado como contraindicação relativa, que correspondem ao grupo de pacientes em que o método não é o mais apropriado;
2. Os pacientes na categoria 4, antes considerados como contraindicação absoluta, em que o uso de ACO é inaceitável, definitivamente proibido.

Contraindicações aos contraceptivos hormonais orais combinados:

Contraindicações – categorias 3 e 4:

1. Trombofilia conhecida – fator V de Leiden, mutação do gene protrombina, deficiência de proteína C, S e antitrombina III;
2. Tabagistas com 35 anos de idade ou mais;
3. Hipertensão – mesmo que tratada;
4. História pessoal de tromboembolismo venoso ou pulmonar, assim como AVC, infarto agudo do miocárdio e doença valvar complicada;
5. Enxaqueca com aura;
6. Enxaqueca sem aura com 35 anos de idade ou mais;

7. Câncer de mama;
8. Diabetes com lesão microvascular ou mais de 20 anos de duração;
9. Hepatite viral ativa;
10. Cirrose;
11. Tumor hepático benigno e maligno;
12. Uso de medicações que interferem no metabolismo hepático, principalmente no citocromo P450:
 - a) Rifampicina;
 - b) Anticonvulsivantes – fenitoína, carbamazepina;
 - c) Barbitúricos;
 - d) Primidona;
 - e) Topiramato;
 - f) Carbamazepina;
 - g) Oxcarbazepina.
13. Lúpus eritematoso sistêmico com anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico positivos;
14. Colestase relacionada ao ACO;
15. Doença da vesícula biliar atual, em tratamento clínico.

3.2.3.2 Injetáveis

Podem ser mensais ou trimestrais. Os primeiros são combinados e compostos de estrogênios naturais e progestogênios. Os trimestrais são exclusivos de progestogênios – acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D).

Riscos e benefícios dos contraceptivos hormonais injetáveis:

- 1. Mecanismo de ação:** é semelhante ao dos contraceptivos orais, com espessamento do muco cervical e inibição da ovulação;
- 2. Eficácia:** são muito eficazes quando usados perfeitamente. Todavia, o uso rotineiro pode apresentar mais falhas pelos erros nas datas das aplicações;

3. Contraindicações: para os injetáveis mensais, são idênticas às dos contraceptivos orais, sendo ambos compostos combinados de estrogênio e progestogênio. Alguns defendem que, pelo fato de o estrogênio do injetável mensal ser mais próximo do natural, a tolerância seria maior. E, no caso dos injetáveis trimestrais – apenas de progesterona –, trata-se de uma boa opção contraceptiva especialmente em mulheres com epilepsia e anemia falciforme. Compostos exclusivamente de progestogênios, as contraindicações são bem menores, sendo o método de escolha para pacientes com doenças graves, como reumatológicas e cardíacas;

4. Efeitos colaterais: os mais comuns são sangramento irregular, amenorreia, ganho de peso, perda de massa óssea e depressão. Tais efeitos são encontrados, com maior frequência, nos injetáveis trimestrais, juntamente ao retorno mais demorado à fertilidade. Os efeitos colaterais dos casos dos contraceptivos mensais são semelhantes aos dos anticoncepcionais orais.

O AMP-D tem eficácia semelhante à da esterilização e melhor que a dos contraceptivos orais combinados. Sua maior vantagem está no fato de poder ser usado em pacientes com contraindicações ao estrogênio, como mulheres fumantes acima dos 35 anos, história de eventos tromboembólicos e diabéticas. Há segurança também em seu uso nos transtornos convulsivos, anemia falciforme, doença cardíaca congênita, enxaqueca com aura e história prévia de tromboembolismo. Outras características importantes:

1. Drogas antiepilépticas podem aumentar a atividade das enzimas hepáticas, reduzindo a eficácia dos ACOs. Entretanto, o AMP-D apresenta níveis hormonais muito elevados; assim, mesmo com a atividade das enzimas hepáticas aumentada nesses pacientes, não há redução da eficácia contraceptiva de AMP-D. Além disso, os progestogênios aumentam o limiar convulsivo em pacientes epiléticas;
2. O AMP-D reduz as células vermelhas falciformes, bem como a frequência e intensidade das crises falcêmicas, sendo o

- contraceptivo de escolha a pacientes com anemia falciforme;
3. Pode ser utilizado com segurança durante a amamentação.

Indicações do uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito:

1. O uso de AMP-D diminui o risco das seguintes afecções:

- a) Câncer endometrial;
- b) Anemia ferropriva;
- c) DIP;
- d) Gestação ectópica;
- e) Leiomiomas uterinos.

2. O uso do AMP-D pode melhorar as seguintes condições:

- a) Sangramento excessivo/dismenorreia;
- b) Sintomas de SPM;
- c) Dor em mulheres com endometriose;
- d) Convulsões refratárias e tratamentos anticonvulsivantes convencionais;
- e) Hemoglobinopatias;
- f) Hiperplasia endometrial.

Principais contraindicações absolutas – categoria 4 – e relativas – categoria 3 – ao uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito:

- 1. Câncer de mama atual;
- 2. Múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular arterial – idade > 35 anos, tabagismo, diabetes e hipertensão;
- 3. Níveis elevados de pressão arterial (medições feitas corretamente) sistólica > 160 mmHg ou diastólica > 100 mmHg;
- 4. Hipertensão com doença vascular;
- 5. Doença cardíaca isquêmica atual ou pregressa;
- 6. Acidente vascular cerebral;
- 7. Sangramento vaginal inexplicável – suspeita grave – antes da avaliação;
- 8. Diabetes:
 - a) Com nefropatia, retinopatia, neuropatia;

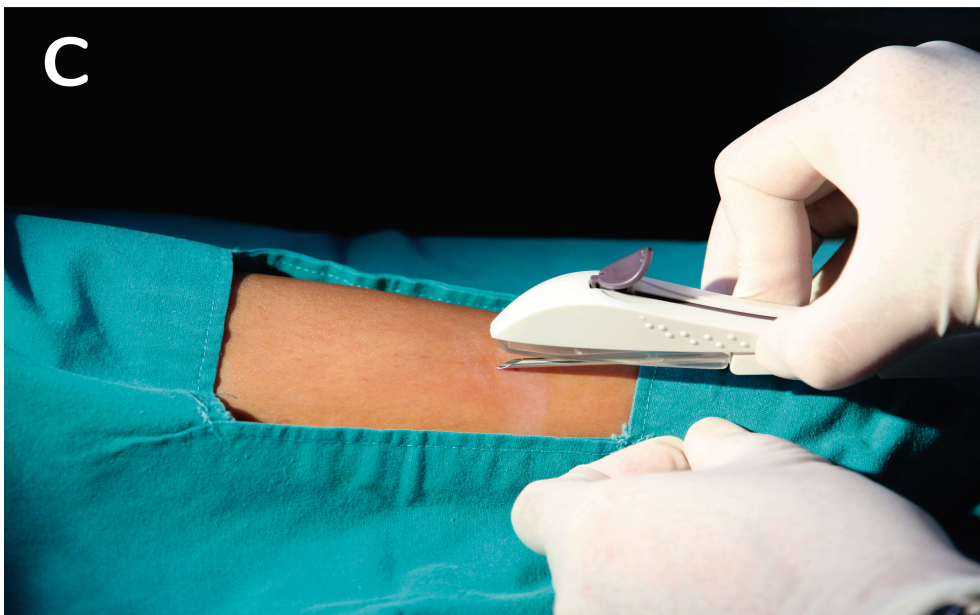
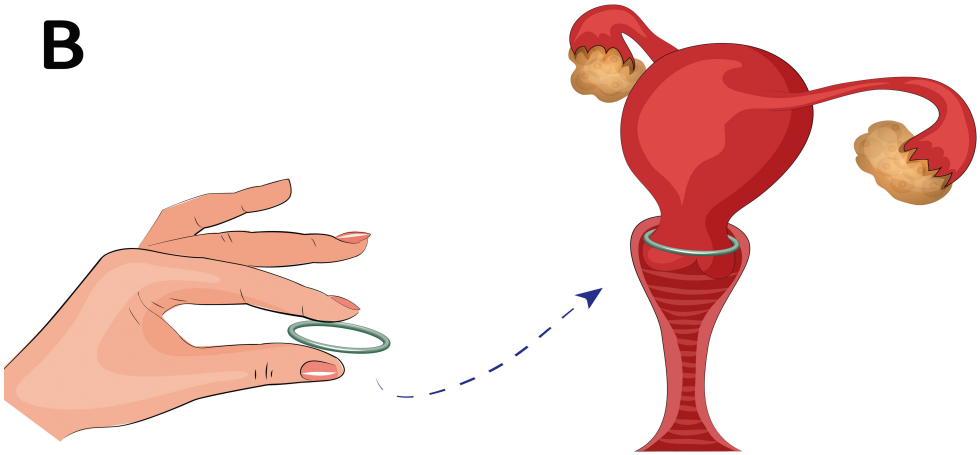
- b) Com outra doença vascular ou diabetes com duração > 20 anos.
- 9. Hepatite viral ativa;
- 10. Cirrose descompensada;
- 11. Lúpus com anticorpos antifosfolípidos positivos.

3.2.3.3 Transdérmicos, anel vaginal e implante

Os transdérmicos (adesivo) e o anel vaginal são combinados de estrogênios sintéticos e progestogênios que diferem dos contraceptivos orais por sua via de aplicação, que não têm a primeira passagem hepática. Têm a vantagem posológica de uma aplicação por semana para o adesivo e uma por mês para o anel, e suas contraindicações são as mesmas dos contraceptivos combinados orais. Os efeitos colaterais também costumam ser semelhantes aos dos contraceptivos orais, diferindo apenas na sensibilidade gástrica, em razão da via de administração. Os adesivos transdérmicos têm diminuição da sua absorção em pacientes com 90 kg ou mais de peso. Nessas pacientes, o excesso de tecido adiposo pode diminuir a absorção hormonal e elevar a sua taxa de falhas.

Os implantes contêm progestogênio exclusivo, que é liberado em microdoses diárias. Sua ação ocorre por inibição da ovulação e espessamento do muco cervical com alterações endometriais, diminuindo a espessura deste. São altamente eficazes, têm o menor IP de todos os métodos contraceptivos, com taxa de 0,05 gestação a cada 100 mulheres/ano. O efeito colateral mais comum, que leva à interrupção do método, é o sangramento uterino irregular, que pode ocorrer de forma imprevisível em usuárias de implantes. Outros efeitos colaterais são alterações de humor, cefaleia e diminuição da libido. São indicados para praticamente todas aquelas que se adaptem ao método e têm duração de 3 anos.

Figura 3.6 - (A) Adesivo transdérmico; (B) anel vaginal; (C) implante



Fonte: (A) Image Point Fr; (B) Artemida-psy; (C) Por Akkalak Aiempradit.

O retorno à fertilidade após a interrupção dos anticoncepcionais é imediato em todos os métodos não hormonais – barreira, comportamentais e DIU de cobre – e também nos hormonais de uso diário ou mensal – pílulas combinadas ou de progestogênio exclusivo, anel, implante, transdérmico, injetável mensal. Só não é imediato, podendo levar meses para ocorrer o retorno à fertilidade, no injetável trimestral.

Têm sido discutidas políticas públicas para a implementação de métodos de longa duração, mas reversíveis para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). São métodos eficazes, de longa duração e com completa reversibilidade após a interrupção, por isso denominados LARCs (*Long-Acting Reversible Contraceptives*). Incluem-se na definição de LARCs o DIU de cobre, o DIU com levonorgestrel e o implante subdérmico. Alguns serviços já dispõem dos LARCs, sobretudo para pacientes adolescentes, pela baixa adesão aos demais métodos ou por desejo da paciente.

3.2.3.4 Contracepção de emergência

Está indicada para relações sexuais desprotegidas – falha do uso da anticoncepção ou ausência dela – e casos de violência sexual. Atua inibindo a ovulação ou o adequado desenvolvimento do corpo lúteo, do endométrio ou do muco cervical, ou alterando a fisiologia das tubas uterinas ou dos espermatozoides. Sua ação depende do momento do ciclo menstrual em que a contracepção de emergência é administrada:

- 1. Se a mulher estiver na primeira fase do ciclo, antes da ovulação:** antes do pico de LH, o Contraceptivo de Emergência

(CE) altera o crescimento folicular, impedindo ou retardando a ovulação por muitos dias;

2. Se ocorrer após a ovulação na segunda fase do ciclo: o CE altera o transporte dos espermatozoides e do óvulo pela tuba uterina, modificando o muco cervical (hostil) e interferindo na capacitação do espermatozoide.

Podem ser feitos dois esquemas: com contraceptivo combinado ou apenas com levonorgestrel isolado. A eficácia é similar para ambos os métodos, porém com menores efeitos colaterais no segundo.

No levonorgestrel isolado, utiliza-se 1 comprimido (0,75 µg) a cada 12 horas, em duas tomadas, ou 2 comprimidos em dose única, o que equivale a 1,5 mg de levonorgestrel, o mais precocemente possível, de preferência nas primeiras 120 horas pós-coito. Todavia, a maior eficácia ocorre quando a sua administração é realizada em até 72 horas após o coito. Pode ser associado ou não à ingestão de antiemético e administrado até o quinto dia após a relação sexual. Entretanto, a sua eficácia é inversamente proporcional ao tempo decorrido da atividade sexual. A taxa de gestação é de 1,1%.

No regime contraceptivo combinado – método de Yuzpe –, utiliza-se levonorgestrel 500 µg + etinilestradiol 100 µg, em duas tomadas – a cada 12 horas. A primeira dose deve ser oferecida, de preferência, nas primeiras 72 horas pós-coito. A taxa de gestação é de 3,2%.

É importante lembrar que:

1. Mulheres com história de AVC, tromboembolismo, diabetes com complicações vasculares e enxaqueca severa podem usar CE de levonorgestrel isolado;

2. A única contraindicação ao uso de CE com levonorgestrel isolado é gravidez confirmada;
3. Não há comprovação de teratogenicidade no uso de CE com levonorgestrel isolado;
4. São efeitos colaterais do levonorgestrel isolado, com remissão espontânea nas primeiras 24 horas após a sua administração:
 - a) Náuseas (40 a 50%);
 - b) Vômitos;
 - c) Vertigem;
 - d) Cefaleia;
 - e) Mastalgia.

Há, também, a possibilidade de inserção de DIU de cobre como opção de CE.

A RU-486, ou mifepristona, inibe a ação da progesterona. Ingerida até 7 semanas, a contar do primeiro dia da última menstruação, impede a fixação e a manutenção do embrião no útero. A eficiência como abortivo sobe para 97% quando associada à prostaglandina, substância que faz o útero contrair. Adotada como alternativa ao aborto cirúrgico nos países que autorizam a interrupção da gravidez, a RU-486 está proibida no Brasil, ao contrário do CE à base de levonorgestrel.

Quadro 3.4 - Critérios de elegibilidade da Organização Mundial da Saúde para início e continuidade de contraceptivos

Categorias			
1 - Condição para a qual não há restrição ao uso do método	2 - Condição em que há vantagens se sobrepondo ao risco teórico ou comprovado do uso do método	3 - Condição em que o risco teórico se sobrepõe às vantagens do método	4 - Condição que representa risco à saúde inaceitável para o uso do método contraceptivo
Pós-aborto	--	--	Gravidez
--	≥ 6 meses pós-parto	6 semanas a 6 meses pós-parto	Amamentação < 6 semanas pós-parto
--	Pós-parto > 21 dias sem amamentação	Pós-parto sem amamentação < 21 dias	--
Idade < 40 anos	Idade > 40 anos	--	--

--	Idade < 35 anos, fumante	Idade > 35 anos, fumante (até 10 cigarros/dia)	Idade > 35 anos, fumante (mais de 10 cigarros/dia)
História de pré-eclâmpsia	Hipertensão (140 a 159 x 90 a 99 mmHg)	Hipertensão (160 a 79 x 100 a 109 mmHg)	Hipertensão (≥ 180 x ≥ 110 mmHg)
Diabetes gestacional	Diabetes não insulínico dependente; Diabetes insulínico dependente sem doença vascular	Nefropatia/retinopatia/neuropatia diabética	Nefropatia/retinopatia/neuropatia diabética/diabetes com mais de 20 anos de evolução
Varizes leves – trombose superficial	Tromboflebite superficial	--	Trombose venosa profunda

--	Cirurgia sem imobilização prolongada	--	Cirurgia com imobilização prolongada
--	Valvulopatia não complicada	--	Doença isquêmica do miocárdio/valvulopatia complicada com hipertensão pulmonar/fibrilação arterial/endocardite bacteriana
--	--	Hiperlipidemias	Acidente vascular cerebral
Enxaqueca leve	Enxaqueca grave	--	Enxaqueca recorrente com sintomas focais neurológicos
Doença benigna da mama/história familiar de câncer de mama	Tumor de mama sem diagnóstico	Passado de câncer de mama sem evidência de recidiva há 5 anos ou mais	Câncer de mama
Câncer de ovário/câncer endometrial	Neoplasia intraepitelial de colo	--	--
Padrão menstrual irregular com hipermenorreia ou hipermenorragia	Câncer cervical	Sangramento uterino de origem desconhecida	--

DIP:

Passada
Com gestação
subsequente
Sem gestação
subsequente

--

--

--

Risco aumentado
para DIP

ISTs:

Atual
Sem gestação
Secreção
mucopurulenta

--

--

--

Risco aumentado
para IST

HIV
positivo/AIDS

Passado de hepatite viral	Doença do trato biliar sintomática: Ativa Passiva	Colestase pós- uso de anticoncepcio nal/cirroze compensada	Cirrose descompensada/tum or benigno do fígado/tumor maligno do fígado
	Colestase		
Fibrose uterina	--	--	--
Passado de gravidez ectópica	--	--	--
Obesidade	--	--	--
Hipertireoidismo	--	--	--
Hipotireoidismo			
Doença trofoblástica benigna	--	--	--
Doença trofoblástica maligna			

Anemia ferropriva	Talassemia	--	--
Epilepsia	--	--	--
Esquistossomose /fibrose hepática leve	--	--	--
Malária	--	--	--
Tuberculose pélvica/tuberculose não pélvica	--	--	--
Endometriose	--	--	--
Tumor benigno de ovário, inclusive cisto	--	--	--
Cirurgia pélvica anterior	--	--	--

3.2.4 Métodos definitivos de esterilização

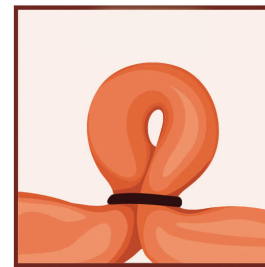
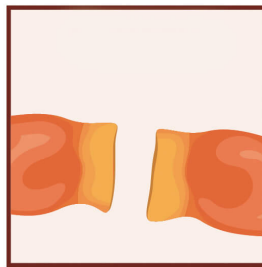
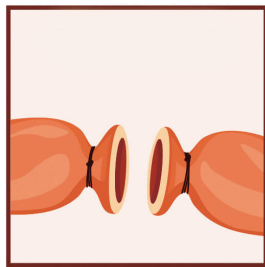
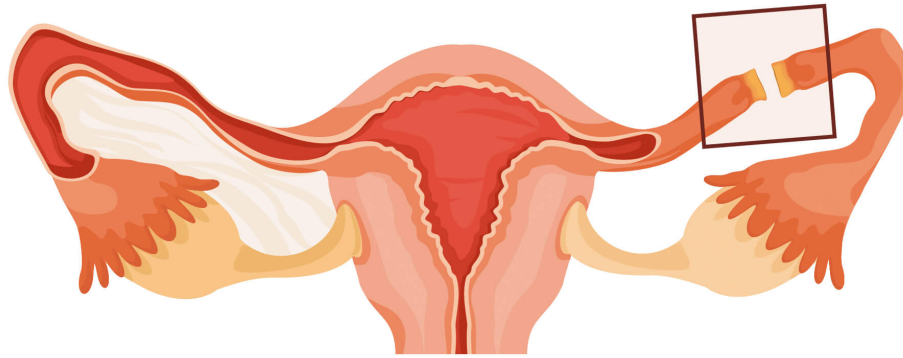
3.2.4.1 Feminino: laqueadura tubária

Quando se opta pela Laqueadura Tubária (LT), o casal deve ter plena consciência de que esse é um método definitivo – sua reversão é possível, porém tem poucos resultados positivos – e requer intervenção cirúrgica e anestesia (Figura 3.7). Quanto às técnicas, pode ser realizada por videolaparoscopia, via abdominal – mini-Pfannenstiel ou periumbilical no puerpério imediato – ou vaginal. As tubas podem ser cauterizadas, seccionadas, ou pode-se optar pela utilização

de um anel tubário ou grampo. A Legislação Brasileira estipula que:

1. A LT só pode ser feita se a paciente tem plena capacidade civil ou sob autorização judicial se for necessária a LT em mulheres consideradas incapazes perante a lei;
2. A idade deve ser superior a 25 anos ou ao menos 2 filhos vivos, sem considerar o feto da gestação em curso;
3. Deve-se respeitar um intervalo mínimo de 60 dias entre a manifestação do desejo de LT e sua realização, período em que o casal deve conhecer todos os métodos contraceptivos disponíveis, sendo realizado aconselhamento multidisciplinar, visando desencorajar a esterilização precoce;
4. Consentimento pós-informado deve ser assinado pela paciente ou pelo casal, em caso de relação conjugal estável. Logo, o cônjuge tem de assinar o termo de consentimento para a LT;
5. Fora dessas situações, a LT só pode ser realizada se a paciente se encontra em risco de morte ou nos casos de agravamento à saúde em gestações futuras, o que deve ser comprovado por um relatório assinado por dois médicos;
6. A LT não pode ser realizada durante o parto, cesariana ou aborto. Para que a LT seja realizada no intraparto, após aborto ou período puerperal, deve ser comprovada a necessidade, como risco iminente de ruptura uterina por sucessivas cesáreas prévias – Lei 9.263, de 1996, que regulamenta o planejamento familiar. O exemplo mais clássico é a LT durante a cesariana. Não é possível realizá-la durante a cesariana, exceto se comprovada necessidade por sucessivas cesarianas anteriores. O médico deve registrar no prontuário que existia risco iminente de ruptura uterina ou a ruptura ocorreu de fato e a realização da LT está legalmente respaldada. A esterilização cirúrgica como método contraceptivo só pode ser realizada por LT ou vasectomia. Não pode ser feita por histerectomia ou ooforectomia.

Figura 3.7 - Laqueadura tubária



Fonte: Logika600.

3.2.4.2 Masculino: vasectomia

Trata-se do método de esterilização definitiva oferecido aos homens. Devem ser respeitadas as mesmas condições já colocadas para a esterilização feminina. A legislação para a realização da vasectomia é a mesma da LT: em se tratando de homens com mais de 25 anos ou com dois filhos vivos, deve haver um intervalo de 60 dias entre a assinatura do consentimento e a realização do ato cirúrgico, além da assinatura da parceira no consentimento em caso de relação conjugal estável.

Também apresenta alta eficácia, com taxas de falha de 0,1 a 0,15 gestação por 100 homens/ano. A reversão do método é possível, porém com poucos resultados; logo, a decisão deve ser considerada definitiva.

3.2.4.3 Implante endotubário – Essure®

Trazido ao Brasil em 2009, trata-se da colocação, por via endoscópica, de dispositivos semelhantes a pequenas molas de metal inseridas nos óstios tubários que promovem a fibrose local, com consequente obstrução tubária definitiva. Tem a vantagem de ser um procedimento ambulatorial que dispensa qualquer anestesia ou sedação e promove contracepção permanente. Como é um método que envolve treinamento específico para inserção, tem baixas taxas de utilização no Brasil.

Quais pacientes podem e quais não podem usar anticoncepcionais combinados?

Os métodos contraceptivos são divididos em comportamentais, barreira, hormonais e cirúrgicos. Os mais usados no Brasil são os métodos hormonais.

As pacientes que podem usar anticoncepcionais hormonais combinados são as que desejam anticoncepção hormonal e não apresentam contraindicações. Entre as principais contraindicações aos anticoncepcionais hormonais combinados listam-se: hipertensão, diabetes há 20 anos ou mais ou com vasculopatia diagnosticada, história de trombofilias ou eventos tromboembólicos prévios, tabagismo com 35 anos ou mais, enxaqueca com aura, enxaqueca sem aura com 35 anos ou mais, lúpus eritematoso sistêmico com anticorpos antifosfolípidos positivos, algumas patologias hepáticas e da vesícula biliar e usuárias de medicamentos que possam produzir interações.

AMENORREIA

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Aline Calixto

Jader Burtet

4

O que **pensar** frente a um quadro clínico de **hipogonadismo hipergonadotrófico**? E frente a um quadro de **hipogonadismo hipogonadotrófico**?

4.1 INTRODUÇÃO

Amenorreia é a ausência de menstruação por 6 meses ou pelo tempo correspondente a três ciclos consecutivos da paciente – é necessário avaliar, na anamnese, o padrão habitual da paciente.

A definição de amenorreia de acordo com os três ciclos consecutivos deve ser individualizada. Exemplos:

1. Pacientes que costumam menstruar de 24 em 24 dias apresentarão amenorreia quando a menstruação faltar por 2 meses e 12 dias ou se estiverem sem menstruar há 6 meses;

2. Se a ausência da menstruação não preencher um dos dois critérios definidores de amenorreia, caracteriza-se o quadro clínico como atraso menstrual.

Trata-se de um sintoma que pode ser proveniente de diversas causas no eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano-uterino. A amenorreia pode ser dividida em primária – quando a mulher nunca menstruou – e secundária – quando há a interrupção temporária dos ciclos menstruais.

4.2 CLASSIFICAÇÃO

Semiologicamente, a amenorreia é dividida em primária e secundária.

4.2.1 Primária

Ausência de menarca e caracteres sexuais secundários aos 14 anos, ou ausência de menarca aos 16 anos, mesmo com desenvolvimento normal desses caracteres. A prevalência é baixa: cerca de 0,4% das mulheres púberes.

4.2.2 Secundária

Ausência de menstruação por três ciclos consecutivos ou por 180 dias – 6 meses. Indubitavelmente, a ocorrência de amenorreia secundária é muito maior do que a primária.

4.3 ETIOLOGIA

Primeiramente, precisamos compreender que a amenorreia pode advir de alterações em um dos seguintes pontos:

1. Distúrbio do sistema genital – útero, endométrio – ou na saída do fluxo menstrual – hímen imperfurado;
2. Distúrbios ovarianos;
3. Distúrbios da hipófise anterior;
4. Distúrbios hipotalâmicos ou do Sistema Nervoso Central (SNC).

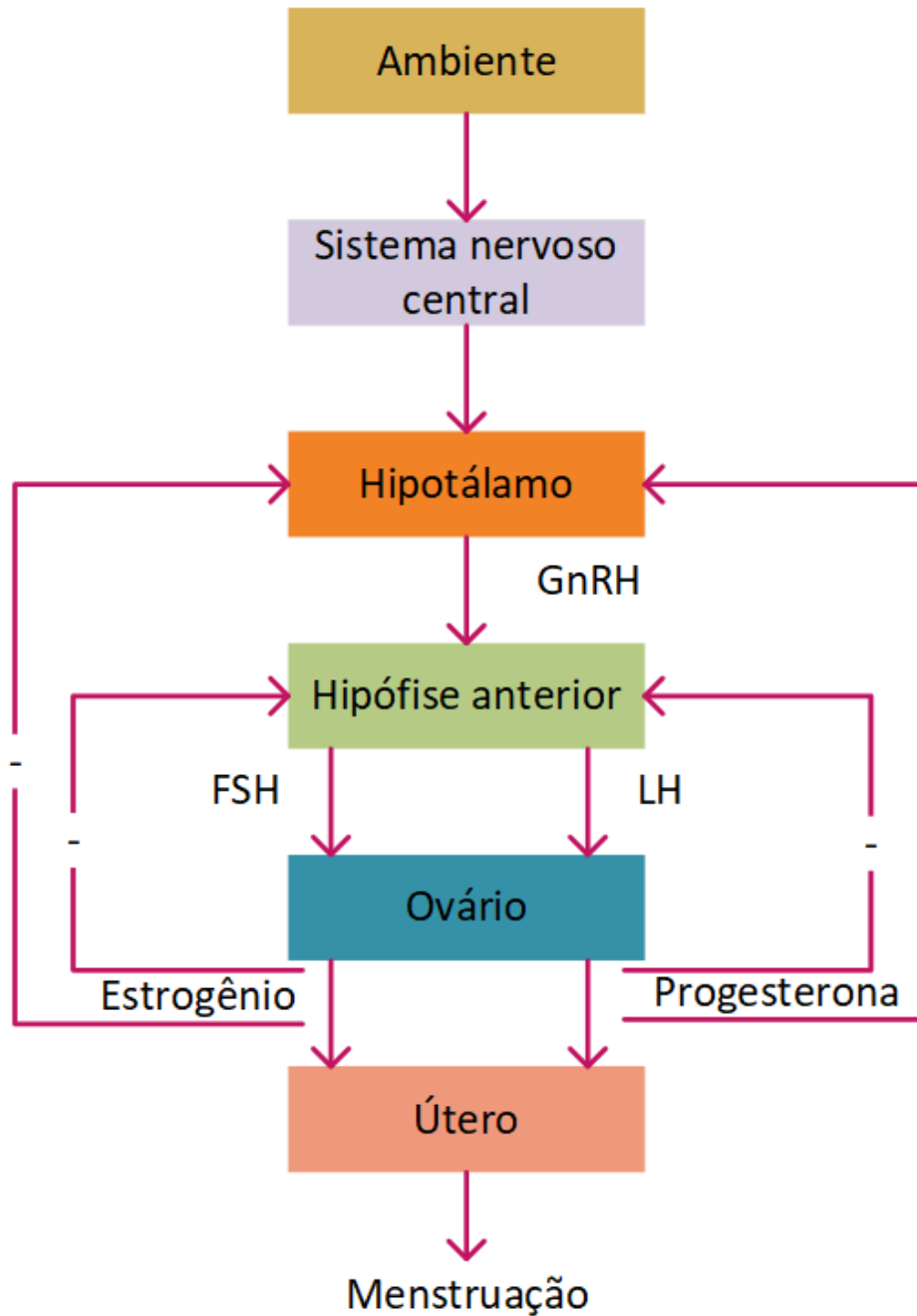
Além disso, podemos avaliar se a amenorreia apresenta cunho hormonal ou anatômico. E, naquelas que apresentam alteração hormonal, devemos definir se são hipogonadotróficas, eugonadotróficas ou hipergonadotróficas, de acordo com os níveis de gonadotrofinas – hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) – circulantes, a fim de definir a localização no eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano. Já o termo “gonadismo” diz respeito ao funcionamento do ovário – gônada.

Quadro 4.1 - Categorias de amenorreia com base nos níveis de gonadotrofinas e estrogênio

Tipo de hipogonadismo	LH/FSH	Estrogênio	Defeito primário
Hipergonadotrófico	Alto	Baixo	Ovário
Hipogonadotrófico	Baixo	Baixo	Hipotálamo/hipófise
Eugonadotrófico	Normal	Normal	Vários

Fonte: *Ginecologia de Williams*, 2014.

Figura 4.1 - Exigências básicas para a função menstrual normal



Fonte: *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade*, 2015.

4.3.1 Etiologias da amenorreia primária

1. Hipogonadismo hipergonadotrófico:
 - a) 45,X e variantes;

- b) 46,XX;
- c) 46,XY.

2. Eugonadismo:

- a) Agenesia mülleriana;
- b) Septo vaginal;
- c) Hímen imperfurado;
- d) Síndrome da insensibilidade androgênica;
- e) Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP);
- f) Hiperplasia de suprarenal congênita;
- g) Doença de Cushing;
- h) Doença tireoidiana.

3. Níveis baixos de FSH sem o desenvolvimento das mamas:

- a) Atraso constitucional;
- b) Deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH);
- c) Outras doenças do SNC;
- d) Doença hipofisária;
- e) Transtornos alimentares, estresse, excesso de exercícios.

4.3.2 Etiologias de amenorreia secundária

1. Níveis baixos ou normais de FSH:

- a) Transtornos alimentares, estresse, excesso de exercícios;
- b) Distúrbios hipotalâmicos inespecíficos;
- c) Anovulação crônica, incluindo SOP;
- d) Hipotireoidismo;
- e) Síndrome de Cushing;
- f) Tumor hipofisário/sela vazia;
- g) Síndrome de Sheehan.

2. Níveis elevados de FSH: insuficiência gonadal:

- a) 46,XX;
- b) Cariótipo anormal;
- c) Falência ovariana precoce.
- d) Níveis elevados de prolactina.

3. Anatômica:

a) Síndrome de Asherman.

4. Estados hiperandrogênicos:

a) Hiperplasia de suprarrenal congênita de início tardio – não clássica;

b) Tumor ovariano;

c) Sem diagnóstico.

E, finalmente, a classificação etiológica que vamos seguir, por uma questão didática (Quadro 4.2).

Quadro 4.2 - Classificação etiológica: anatômicas e hormonais

Anatômicas

Herdadas

Agenesia mülleriana – parcial ou total

Septo vaginal

Atresia cervical

Hímen imperfurado

Fusão labial

Adquiridas

Sinéquias intrauterinas – síndrome de Asherman

Estenose do colo uterino

Síndrome de Youssef-Machado

Hormonais

Hipogonadismo hipergonadotrófico	Hipogonadismo hipogonadotrófico hipotalâmico	Hipogonadismo hipogonadotrófico hipofisário	Amenorreia eugonadotrófica
Herdadas			

Cromossômicas –
disgenesia
gonadal

Síndrome de
Kallmann

Hipoplasia da
hipófise

SOP

Distúrbios de
genes isolados

Idiopático

--

Tumores
ovarianos

--

--

--

Hiperplasia de
suprarrenal
congênita
tardia

Adquiridas

Infecção	Transtornos alimentares	Adenoma – prolactinoma	Hiperprolactinemia
Autoimune	Exercício em excesso	Macroadenoma	Doença tireoidiana
Iatrogênica	Estresse	Metástase	Síndrome de Cushing
Ambiental	Tumor	Radiação	Acromegalia
Idiopática	Radiação	Trauma	--
--	Trauma	Síndrome de Sheehan	--
--	Infecção	Doença infiltrativa	--
--	Doença infiltrativa	Doenças crônicas: renal, hepática, AIDS, malignidade e síndrome de má absorção	--
--	Pseudociese	--	--

Fonte: *Ginecologia de Williams*, 2014.

4.4 GESTAÇÃO

A principal suspeita diagnóstica em pacientes na menopausa que apresentam amenorreia é gestação.

A solicitação da fração beta da gonadotrofina coriônica humana (beta-HCG) é o exame mandatário inicial na investigação da amenorreia secundária.

4.5 CAUSAS ANATÔMICAS

4.5.1 Herdadas

Geralmente, são causas canaliculares, ou seja, alterações anatômicas do útero que cursam com obstrução da via de saída da menstruação e as agenesias uterinas congênitas. Nesse grupo, encontram-se as anormalidades müllerianas.

Os ductos müllerianos são responsáveis pela formação da genitália interna feminina – útero, tubas e 2 terços superiores da vagina. A genitália externa feminina desenvolve-se na ausência de androgênios; logo, na presença destes, há formação de genitália externa masculina. O desenvolvimento dos ductos de Wolff é responsável pela formação da genitália interna masculina, e o desenvolvimento das mamas é um indicador confiável da produção de estrogênio ou reposição exógena dele. Logo, se há desenvolvimento da mama e não há menarca, possivelmente o distúrbio é do sistema genital. O crescimento de pelos pubianos reflete a produção de androgênios ou exposição exógena. Considere-se, ainda, que o desenvolvimento mamário e de pelos deve ser proporcional, no mesmo estágio. Assim, se há desenvolvimento das mamas, com pelos pubianos reduzidos ou escassos, possivelmente há síndrome da insensibilidade androgênica.

1. Hímen imperfurado: pacientes com hímen imperfurado apresentam amenorreia primária, cariótipo normal 46,XX e função ovariana e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários também normais. O sangramento menstrual não se

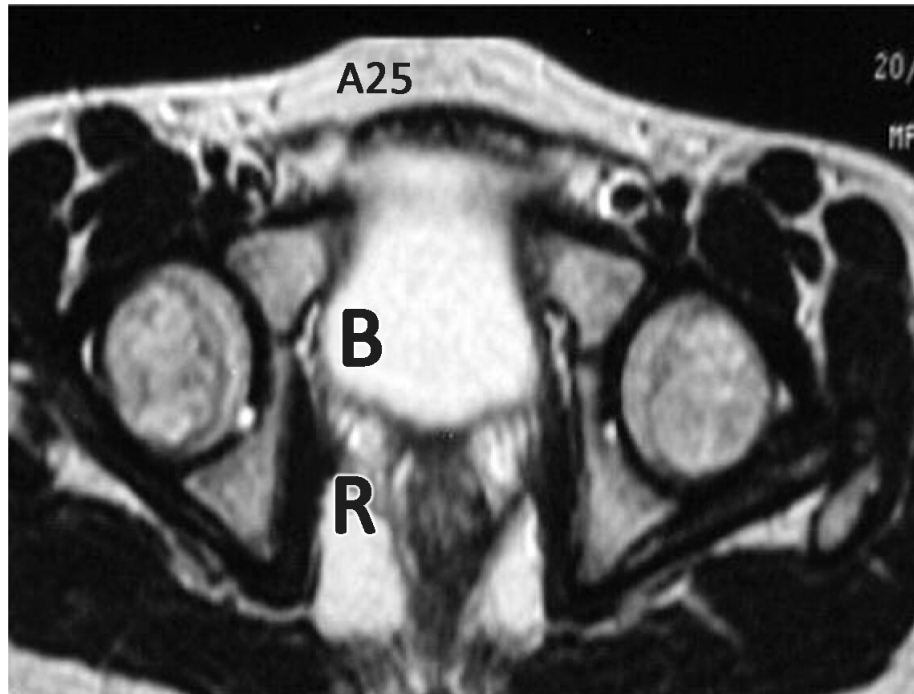
exterioriza – criptomenorreia: o prefixo “cripto” vem do grego e significa “escondido”. O sangramento menstrual acumula-se na vagina – hematocolpo –, no útero – hematométrio – e nas tubas uterinas – hematossalpinge – e pode derramar no peritônio – hematoperitônio. Acarreta dor abdominal que se acentua ciclicamente, amenorreia primária, sintomas compatíveis com o período menstrual – dismenorreia e eventuais sintomas de síndrome pré-menstrual – e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários normais. Ao exame físico, pode ser observado abaulamento da membrana himenal imperfurada. Pode complicar com endometriose. Não pode ser inserida agulha com objetivo diagnóstico, pelo risco de converter hematocolpo em piocolpo – infecção;

2. Septo vaginal transverso: a presença de septo transverso obstrui a saída da menstruação na topografia da vagina. O quadro clínico também será de amenorreia primária. As pacientes apresentam ciclicamente sintomas de menstruação, mas também não ocorre a exteriorização do fluxo – criptomenorreia;

3. Septo vaginal vertical: observa-se falha na fusão dos ductos müllerianos; na maioria, causa dispareunia e obstrução no canal do parto;

4. Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser ou agenesia uterina: é uma anomalia congênita em que não ocorre o desenvolvimento dos ductos de Müller, logo não há desenvolvimento da genitália interna feminina. A paciente apresenta agenesia/atresia dos 2 terços superiores da vagina e agenesia/atresia uterina – útero rudimentar, geralmente sólido e bipartido. Como os ovários são normais, há o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (mamas) e presença de pelos axilares e pudendos normais. Nesses casos, não há sintomas uterinos relacionados ao ciclo menstrual. A amenorreia, nesse caso, é primária. É a segunda causa mais frequente de amenorreia primária;

Figura 4.2 - Ressonância magnética de paciente com a síndrome de Rokitansky



Legenda: note a ausência de útero e tubas uterinas

5. Insensibilidade androgênica completa – distúrbio do desenvolvimento sexual XY: síndrome de Morris – cariótipo 46,XY, com formação de gônadas testiculares. Entretanto, há resistência completa aos androgênios, assim a formação da genitália externa é feminina. Não há desenvolvimento da genitália interna feminina nem masculina – produção testicular do fator antimülleriano e ausência de resposta nos ductos de Wolff aos androgênios. Há ausência de pelos, e as gônadas são representadas por testículos; a amenorreia é primária, por agenesia completa do útero. A síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser e a síndrome da insensibilidade completa ao androgênio (SIA) são importantes diagnósticos diferenciais entre si; ambas cursam com genitália externa feminina, ausência de genitália interna feminina e desenvolvimento mamário presente. Entretanto, na SIA, há redução ou ausência de pelos pubianos e axilares – caractere sexual secundário androgênio dependente – e cariótipo 46,XY, com presença de gônadas testiculares;

Figura 4.3 - Síndrome de Morris



6. Distúrbio do desenvolvimento sexual ovotesticular: é o antigo hermafroditismo verdadeiro. A ausência de útero leva à amenorreia primária;

7. Estenose cervical – atresia cervical: o estreitamento congênito do colo uterino também provoca criptomenorreia. Nessas situações, a amenorreia será primária;

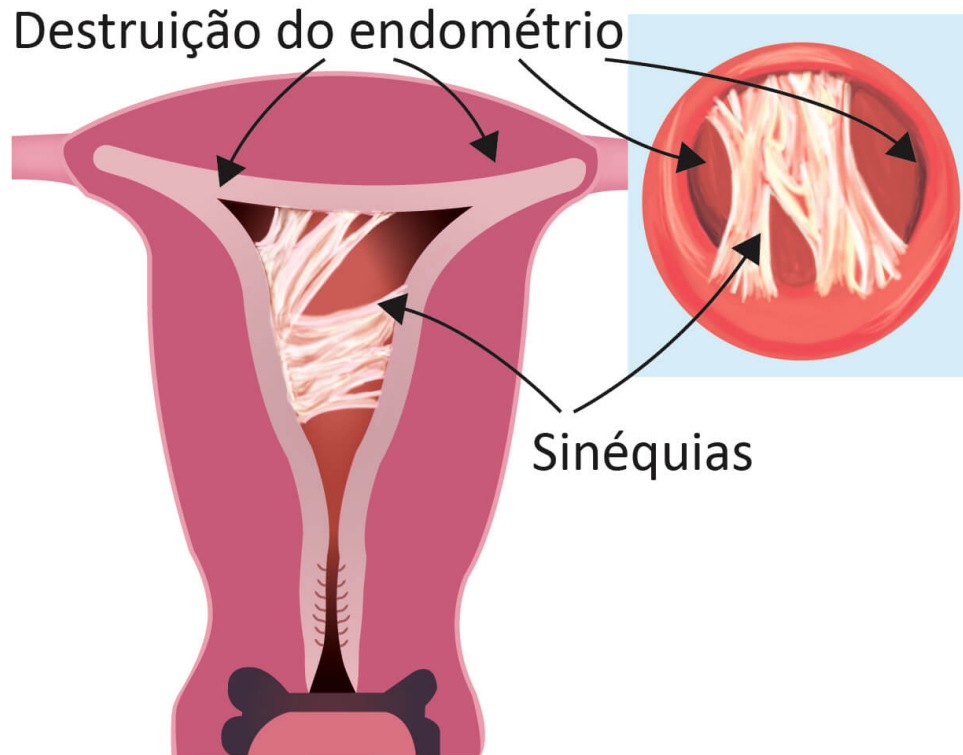
8. Fusão labial: embora sejam estruturalmente normais, os lábios vaginais de algumas meninas podem apresentar-se fortemente aderidos, levando à obstrução e amenorreia. O tratamento é realizado com creme de estrogênio tópico associado ou não à separação manual.

4.5.2 Adquiridas

1. Síndrome de Asherman: sinéquias intrauterinas que surgem após curetagem, cesárea, extração manual da placenta ou endometrite e Doença Inflamatória Pélvica (DIP). A realização de procedimentos cirúrgicos pode levar à ocorrência de aderências endometriais, com conseqüente colapso do útero (Figura 4.4). A destruição do endométrio basal impede o espessamento endometrial em resposta aos esteroides ovarianos. A síndrome de Asherman é a causa canalicular mais comum de amenorreia secundária. O procedimento mais associado à síndrome é a curetagem uterina que, quando realizada de forma intempestiva, pode levar à destruição da lâmina basal do endométrio, com geração de aderências intrauterinas. Além da amenorreia, as pacientes podem apresentar-se com dismenorreia, hipomenorreia, infertilidade ou abortamento recorrente. Na realização do teste do estrogênio – estrogênios conjugados 0,625 mg/d, por 10 a 14 dias, seguidos de medroxiprogesterona 10 mg/d, por 5 a 7 dias –, não há sangramento menstrual, refletindo a resposta endometrial ausente ou reduzida ao estímulo hormonal. O diagnóstico pode também ser sugerido pela histerossalpingografia, mas é firmado pela histeroscopia. A histeroscopia cirúrgica é o tratamento primário. Observa-se, ainda, que a lesão endometrial final do órgão e as sinéquias podem resultar de infecções intrauterinas, como lesão bacteriana da camada funcional do endométrio, tuberculose intrauterina e esquistossomose intrauterina. O diagnóstico de tuberculose genital é realizado por biópsia endometrial, histopatológico ou cultura, ou PCR em aspiração endometrial, e o diagnóstico de esquistossomose é realizado

pela detecção de ovos do parasita na urina, fezes, raspagem retal, conteúdo menstrual ou no endométrio;

Figura 4.4 - Representação das sinéquias uterinas



Deve-se estar atento às questões que descrevem pacientes com amenorreia submetidas a procedimentos cirúrgicos pélvicos, como curetagem, parto cesárea e extração manual da placenta, além de cicatrizes/sequelas de doença inflamatória pélvica aguda. O raciocínio deve ser direcionado para a síndrome de Asherman, caso o quadro clínico seja compatível.

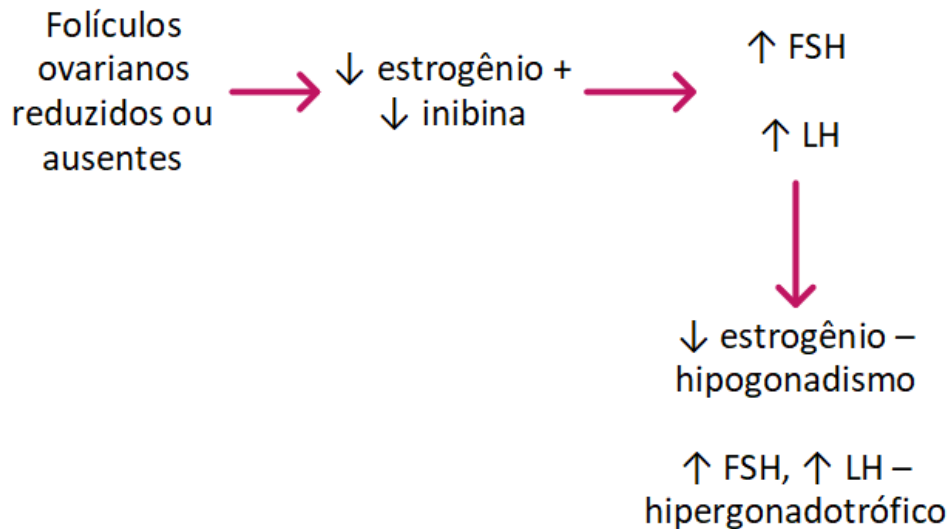
4.6 CAUSAS HORMONAIS

4.6.1 Hipogonadismo hipergonadotrófico

Os distúrbios ovarianos são as causas mais comuns de amenorreia e podem levar à amenorreia primária ou secundária. Os distúrbios ovarianos que cursam com hipogonadismo hipergonadotrófico decorrem, geralmente, de falência ovariana – folículos ovarianos em pequena quantidade ou ausentes –, pois há baixo nível de esteroides, levando à ativação do feedback negativo e consequente aumento nos níveis do FSH e do LH. O hipogonadismo hipergonadotrófico, geralmente, é disfunção primária ao nível ovariano – menopausa precoce ou Falência Ovariana Precoce (FOP) –, sendo, portanto, o principal diagnóstico etiológico. Entretanto, a falência ovariana precoce apresenta inúmeras causas, podendo ser congênicas ou adquiridas.

A relação entre os níveis elevados de gonadotrofinas e a ausência de folículo ovariano devido à atresia folicular é bastante confiável, mas não totalmente. Durante o período do climatério – perimenopausa –, é normal o FSH subir antes de parar a menstruação. É precoce ou prematura quando ocorre antes dos 40 anos. Esse aumento do FSH está associado à redução da inibina por menor competência dos folículos ovarianos e porque há menor quantidade de folículos. É importante salientar que FSH elevado não é um indicador absoluto de infertilidade, logo pode ocorrer gestação nesses casos. A menopausa precoce acontece quando a paciente tem menos de 40 anos e FSH > 20 UI/L na primeira fase do ciclo menstrual – duas dosagens com intervalo ≥ 1 mês.

Figura 4.5 - Fisiologia do hipogonadismo hipergonadotrófico



Fonte: elaborado pelos autores.

O hipogonadismo hipergonadotrófico, geralmente, é causado por falência ovariana, entretanto há exceções que são mencionadas a seguir. Muitas vezes há, também, causas específicas para a falência ovariana precoce. Assim, por questões meramente didáticas, vamos avaliar o hipogonadismo hipergonadotrófico e possíveis etiologias: herdadas/congênicas – disgenesia gonadal e distúrbios de genes isolados –, ou adquiridas – infecção, autoimune, iatrogênicas, ambientais ou idiopáticas.

4.6.1.1 Herdadas

1. Disgenesia gonadal – síndrome de Turner – 45,X0: forma mais comum de insuficiência gonadal primária, é a causa mais frequente de falência ovariana precoce. Alguns estigmas, como baixa estatura, pescoço alado, tórax “em escudo”, cúbito valgo, metacarpos curtos, implantação baixa dos cabelos e palato curvo e alto, são encontrados em 50% dessas pacientes. Também podem estar presentes malformações cardiovasculares – coarctação da aorta –, ausência de

desenvolvimento das mamas, hipertelorismo, anomalias renais, distúrbios autoimunes, tireoidite autoimune e *diabetes mellitus*. Algumas pacientes apresentam amenorreia primária, e outras podem ter alguns ciclos menstruais e, logo após, entrar em falência ovariana precoce. Cerca de 10% possuem folículos residuais suficientes para menstruar, mas raramente ficam grávidas, e possuem vida menstrual e reprodutiva curta;

2. Mosaicismo cromossômico: cariótipo 45,X0 ou 46,XX. Apresenta baixa estatura. Pode haver anormalidades somáticas e corpo eunucoide – pernas e braços longos em relação ao corpo;

3. Disgenesia gonadal pura – 46,XX ou 46,XY: fenótipo feminino, infantilismo sexual, ausência de anormalidades cromossômicas. Exemplo: síndrome de Swyer – mutações no SRY que resultam em mulheres XY com disgenesia gonadal (um tipo de distúrbio do desenvolvimento sexual XY);

4. Disgenesia gonadal mista – maioria XY: com genitália ambígua, gônada em estria de um lado e testículo malformado de outro;

5. Deleção parcial do cromossomo X: fenótipo variável;

6. Síndrome do X frágil: pode levar a FOP; mutação com sequência tripla repetida no gene FMR1 ligado ao X (> 200 repetições CGG) + deficiência mental + autismo. Se mulheres, apresentam de 13 a 26% mais chances de evolução para IOP;

7. Deficiências enzimáticas:

a) Hiperplasia suprarrenal lipoide congênita: herança autossômica recessiva, com incapacidade de converter colesterol em pregnenolona;

b) Deficiência de 17-alfa-hidroxilase e de 17,20-desmolase: hipertensão, hipocalemia, hipernatremia, diminuição do cortisol e aumento do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); mutação no gene CYP17: diminuição da atividade da 17-alfa-hidroxilase → diminuição do cortisol + diminuição de androgênios + diminuição de estrogênio → aumento do ACTH → aumento de mineralocorticoide → hipopotassemia + hipertensão. Infantilismo sexual +

amenorreia primária + hipertensão + hipopotassemia. Não há o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários;

c) Deficiência de 21-hidroxilase: cerca de 90% dos casos de Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC);

d) Deficiência de aromatase: herança autossômica recessiva, com virilização materna durante a gravidez – a placenta não pode converter os androgênios fetais em estrogênios –, ausência de telarca na puberdade, virilização acentuada, atraso na idade óssea, ausência de estirão de crescimento, ovários multicísticos, altos níveis de testosterona e sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA) e estradiol indetectável;

e) Mutação no receptor de FSH/LH: acarreta síndrome do ovário resistente – síndrome de Savage. O aumento no nível de FSH ou LH e um nível basal ou baixo da outra gonadotrofina podem ocorrer em rara condição devido a mutações homozigóticas no gene da gonadotrofina. Heterozigotos apresentam problemas de infertilidade relativa. O tratamento com gonadotrofina exógena permitirá gestação nessas pacientes em raros casos.

f) Síndrome do ovário resistente ou insensível: também chamada síndrome de Savage, apresenta-se com amenorreia, crescimento e desenvolvimento normais, aumento de gonadotrofinas, presença de folículos ovarianos e ausência ou defeito nos receptores gonadotróficos nos folículos ou defeito no sinalizador pós-receptor. Há casos raros de pontos de mutações. Também pode ocorrer em uma subforma de falência ovariana autoimune, sendo muito rara.

g) Galactosemia: bastante rara, é uma doença autossômica recessiva. A alteração no gene GALT leva à deficiência da galactose-1-fosfato-uridil-transferase. Seus metabólitos têm efeitos tóxicos diretos sobre as células germinativas. Pode resultar em morte neonatal, ataxia cerebelar, incapacidade cognitiva e catarata.

h) Síndrome de Perrault: autossômica recessiva, com falência ovariana precoce e perda auditiva.

4.6.1.2 Adquiridas

1. Tumores produtores de gonadotrofinas: geralmente associados a câncer de pulmão. São muito infrequentes; logo, na presença de exame físico e história normal, não é necessária a radiografia de tórax em pacientes com amenorreia hipergonadotrófica;

2. Infecções: raras; podem ocorrer por ooforite por caxumba;

3. Doenças autoimunes:

a) 40% dos casos de IOP;

b) Insuficiência poliglandular autoimune da hipófise, acompanhada de hipotireoidismo e insuficiência suprarrenal;

c) Miastenia *gravis*;

d) Púrpura trombocitopênica trombótica;

e) Artrite reumatoide;

f) Vitiligo;

g) Anemia hemolítica autoimune. Assim, na ausência de diagnóstico firmado, todas as mulheres com IOP devem ser investigadas para doenças autoimunes.

4. Insuficiência ovariana iatrogênica: remoção cirúrgica dos ovários, endometriose, DIP, radioterapia e quimioterapia – ciclofosfamida. Agonista do GnRH durante ou antes da quimioterapia reduz as lesões ovarianas provocadas por esta;

5. Adenomas hipofisários: o principal é o prolactinoma;

6. Aumento do FSH + LH normal ou baixo + massa pituitária = adenoma gonadotrófico: não há sintomas complexos associados à hipersecreção de gonadotrofinas. Assim, são geralmente diagnosticados devido ao seu crescimento, que resulta em cefaleia e distúrbios visuais. Em geral, são produtores de FSH e raramente LH. Esses tumores secretam altos níveis da subunidade alfa do hormônio glicopeptídico e, às vezes, somente a subunidade alfa. Logo, pacientes com tumor hipofisário de natureza incerta devem ter os níveis de gonadotrofina e subunidade alfa mensurados;

7. Tabagismo.

4.6.2 Hipogonadismo hipogonadotrófico hipotalâmico e hipofisário

O Hipogonadismo Hipogonadotrófico (HH) é caracterizado por estradiol < 20 pg/mL ou 0,02 ng/mL + FSH < 5 UI/L e/ou LH < 5 UI/L. Geralmente, advém de alterações centrais, hipotalâmicas ou hipofisárias, que podem ter as seguintes etiologias:

- 1. Fisiológica:** pré-puberdade e lactação;
- 2. Congênita:** geralmente, não há outras alterações da pituitária;
- 3. Adquirida:** pode cursar com outras alterações hormonais da pituitária, como de tireoide, prolactina e cortisol. São causas: obesidade ou desnutrição, exercício, estresse, medicações, tumores, doenças infiltrativas, infecção, trauma e radiação.

O HH geralmente ocorre com doenças da pituitária devido a tumores e acidente vascular encefálico, assim como outras desordens inflamatórias e autoimunes.

Quadro 4.3 - Causas de hipogonadismo hipogonadotrófico

Hipogonadismo	
Hipogonadotrófico hipotalâmico	Hipogonadotrófico hipofisário
Herdadas	
Síndrome de Kallmann	Hipoplasia da hipófise
Idiopático	--
Adquiridas	
Transtornos alimentares	Adenoma – prolactinoma
Exercício em excesso	Alterações tireoidianas

Manifestações clínicas:

1. Pode haver fenótipo eunucoide clássico: segmento corpóreo inferior > 2 cm do segmento corpóreo superior;
2. Desenvolvimento mamário moderado;
3. Amenorreia primária ou secundária;
4. O grau de desenvolvimento folicular depende da duração da deficiência de gonadotrofinas: se congênito, poucos folículos além do estágio primordial podem ser observados.

4.6.2.1 Avaliação das principais etiologias adquiridas associadas ao HH

1. Lactação: eleva a produção de prolactina, que inibe a secreção pulsátil de GnRH e mantém o FSH e LH dentro dos limites inferiores da normalidade. Os baixos níveis de gonadotrofina não permitem que o ovário apresente

desenvolvimento folicular e secreta estrogênio. Pode haver secura vaginal e dispareunia. Somente as mulheres em amenorreia que amamentam exclusivamente no seio materno a intervalos regulares, incluindo horários noturnos, durante os primeiros 6 meses após o parto, apresentam proteção contraceptiva com a lactação, com 98% de eficácia;

2. Antes da puberdade: os níveis de gonadotrofina encontram-se baixos – pré-púberes;

3. Atraso fisiológico ou puberdade tardia constitucional: reativação tardia do gerador de pulsos do GnRH, geralmente com história familiar prévia;

4. Hipotireoidismo: é uma das causas mais frequentes de amenorreia secundária. A escassez dos hormônios T3 e T4 leva ao aumento do TSH, cuja elevação é acompanhada de aumento do seu hormônio liberador no hipotálamo (TRH). O excesso do TRH leva à diminuição na pulsatilidade do GnRH;

5. Hiperprolactinemia: é uma das causas mais comuns de amenorreia secundária e pode resultar em atraso na puberdade e amenorreia primária quando surge antes da menarca. O aumento de prolactina altera ou inibe o ritmo pulsátil normal do GnRH, levando a níveis baixos de gonadotrofinas (FSH e LH), com consequentes anovulação e amenorreia. Dosagens < 15 a 20 ng/mL excluem a hiperprolactinemia – na maioria dos laboratórios. Caso haja prolactina na faixa de 20 a 40 ng/mL, o exame deve ser repetido e confirmado:

a) Hiperprolactinemia leve: prolactina sérica entre 20 e 50 ng/mL. Pode causar fase lútea curta;

b) Hiperprolactinemia moderada: prolactina 50 e 100 ng/mL. Pode causar oligomenorreia ou amenorreia;

c) Hiperprolactinemia alta: prolactina > 100 ng/mL. Resulta em franco hipogonadismo, com baixos níveis de estrogênio e suas consequências clínicas – ressecamento/atrofia vaginal e osteopenia.

6. Adenomas hipofisários: podem ser funcionantes – produtores de hormônios hipofisários – ou não funcionantes – não produtores de hormônios. Os funcionantes podem ser produtores de TSH (adenomas tireotrofos funcionais), GH

(adenomas somatotrofos) e ACTH (corticotrofos) e são raros em mulheres com amenorreia. A maioria dos adenomas gonadotrofos – produtores de gonadotrofinas – não é funcional, e 80 a 90% de todos os adenomas hipofisários não funcionais derivam de gonadotrofos, apesar de não produzirem quantidades significativas de FSH e LH. Atenção: tumores hipofisários produtores de FSH são raros e causam anovulação, amenorreia e múltiplos e grandes cistos ovarianos por hiperestimulação ovariana. Os adenomas podem ser grandes, macroadenomas > 10 mm, ou pequenos, microadenomas < 10 mm. Quando macroadenomas, podem comprimir a haste hipofisária e interferir no transporte dos fatores liberadores e inibidores hipotalâmicos, ou comprimindo as células circulantes, levando a deficiências hormonais hipofisárias – gonadotrofinas, TSH, ACTH e GH. A deficiência de gonadotrofinas pode causar HH. Deficiências moderadas de TSH, GH e ACTH geralmente causam pouco ou nenhum sintoma;

7. Adenomas lactotrofos – prolactinomas: são comuns e representam 40% de todos os adenomas hipofisários reconhecidos clinicamente. Em geral, os macroprolactinomas (> 10 mm) são produtores de prolactina em níveis maiores que 200 ng/mL. A hiperprolactinemia geralmente resulta em distúrbios menstruais e é causa de amenorreia secundária em até 30% das mulheres. Como citado, a hiperprolactinemia altera a produção de GnRH – hipotalâmica –, reduzindo a produção de gonadotrofinas hipofisárias, com consequentes anovulação e amenorreia. Aproximadamente 10% dos adenomas produtores de prolactina produzem GH também. Assim, deve-se dosar IGF-1 em todas as mulheres com prolactinoma, mesmo naquelas com microprolactinoma;

8. Síndrome da sela vazia: a sela turca é aumentada e parece vazia ao exame de imagem porque contém líquido cefalorraquidiano. O tecido hipofisário é achatado pelo líquido cefalorraquidiano contra o assoalho selar, podendo ser “destruído”. Geralmente, resulta da remoção prévia ou da destruição de um adenoma hipofisário por cirurgia, radiação ou infarto. Pode, eventualmente, ser decorrente de defeito primário congênito no

diafragma selar – sela vazia primária. Na maioria das vezes, a condição é benigna e não progride até a falha hipofisária. Pode, ainda, coexistir com adenoma hipofisário, e, menos comumente, com deficiência na secreção hormonal da glândula;

9. Síndrome de Sheehan: decorre do infarto agudo ou necrose isquêmica hipofisária após hemorragia pós-parto ou de choque hipovolêmico. É uma das causas mais comuns de hipopituitarismo. Ocorre falha na lactação após o parto, e os demais sintomas variam de acordo com a gravidade da lesão hipofisária. As deficiências de GH, prolactina e gonadotrofinas (HH) são mais comuns. A maioria apresenta, ainda, deficiência de ACTH e TSH. Um terço das pacientes pode apresentar hiponatremia. Sela parcial ou completamente vazia é um achado tardio comum;

10. Lesões infiltrativas hipofisárias: hemocromatose e hipofisite linfocítica;

11. Tumores e processos inflamatórios ou degenerativos na porção anterior do hipotálamo – lesões na porção posterior levam a puberdade precoce: o craniofaringioma é o tumor mais comum;

12. Transtornos alimentares: comumente estão associados a perda ponderal importante, com anorexia nervosa e bulimia nervosa. As anormalidades metabólicas associadas à anorexia nervosa refletem a regulação hipotalâmica do apetite, sede, temperatura, sono, equilíbrio autonômico e secreção endócrina. Há baixas concentrações séricas de FSH, LH, estradiol, IGF-1 e leptina, assim como níveis elevados de cortisol. Dessa forma, pode-se observar o desenvolvimento de HH nessas pacientes. Com o ganho ponderal, todas as anormalidades endocrinológicas se resolvem, mas 1 terço dessas pacientes permanece em amenorreia por disfunção hipotalâmica persistente;

13. Estresse e exercícios físicos muito intensos: as catecolaminas e as endorfinas liberadas nessas situações interferem na pulsatilidade do GnRH; o estresse aumenta o CRH – hormônio liberador da corticotrofina –, que inibe

diretamente o GnRH, assim como eleva endorfina e ACTH. A endorfina elevada inibe o padrão de secreção do GnRH. O ACTH elevado aumenta a produção de cortisol pela suprarrenal, que também inibe a secreção de GnRH;

14. Iatrogênica: por medicamentos e drogas – metoclopramida, haloperidol, clozapina, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores dos canais de cálcio, metildopa, digitálicos, maconha etc.;

15. Doenças crônicas terminais: câncer, AIDS e insuficiência renal crônica. O organismo poupa-se da perda sanguínea menstrual, armazenando energia para outros fins;

16. Doenças sistêmicas: obesidade, síndrome de Cushing, diabetes descompensado, doença de Addison, insuficiência renal crônica e insuficiência hepática crônica;

17. Pseudociese: são pacientes que acreditam estar grávidas e apresentam sinais e sintomas de gestação, incluindo amenorreia, mas não se encontram de fato gestantes. Há alterações na frequência de pulsos de LH associadas a elevação nos níveis séricos de androgênios, levando à amenorreia. Algumas pacientes podem apresentar aumento de prolactina. Existe uma ligação entre essas pacientes e o histórico de sofrimento obstétrico.

Causas de amenorreia hipotalâmica ou hipofisária:

1. Amenorreia hipotalâmica:

- a) Lactação;
- b) Atraso fisiológico ou puberdade tardia constitucional;
- c) Hipotireoidismo;
- d) Hiperprolactinemia;
- e) Transtornos alimentares;
- f) Estresse e exercícios físicos muito intensos;
- g) Tumores e processos inflamatórios ou degenerativos na porção anterior do hipotálamo.

2. Amenorreia hipofisária:

- a) Síndrome de Sheehan;
- b) Lesões infiltrativas hipofisárias;
- c) Adenomas hipofisários.

4.6.2.2 Avaliação das principais etiologias herdadas/congênicas associadas ao hipogonadismo hipogonadotrófico

O HH Congênito (HHC) hipofisário habitualmente decorre de hipoplasia hipofisária. As causas hipotalâmicas são as de maior repercussão e decorrem, geralmente, do desenvolvimento anormal dos neurônios GnRH. Os neurônios olfatórios têm uma embriologia similar à das células produtoras de GnRH. O HHC com anosmia é causa rara de HH e acomete 1/50.000 mulheres. Portanto, há duas categorias de HHC: com anosmia (alteração olfativa), denominada síndrome de Kallmann; e sem anosmia, denominada idiopática.

1. Com anosmia – síndrome de Kallmann: a maioria dos casos de síndrome de Kallmann é esporádica e não pode ser passada por herança familiar. Há associação aos seguintes genes:

a) KAL-1: migração neuronal GnRH incompleta. Herança ligada ao X;

- A expressão do KAL-1 também ocorre nos seguintes tecidos: tubo mesonéfrico, broto uretral e trato corticospinal, com 7 semanas de gestação → agenesia renal unilateral (31%) + sincinesia (movimentos involuntários da musculatura quando realizados movimentos rápidos ou de repetição – 85%) + defeitos da linha média facial, como fenda palatina;
- Essas pacientes geralmente não apresentam puberdade, mas desenvolvem algum grau de desenvolvimento mamário, pois a deficiência de GnRH não é completa;
- Ocorre em 3 a 15% dos casos de HH com anosmia.

b) KAL-2: associado a defeitos de face medial. Autossômica dominante;

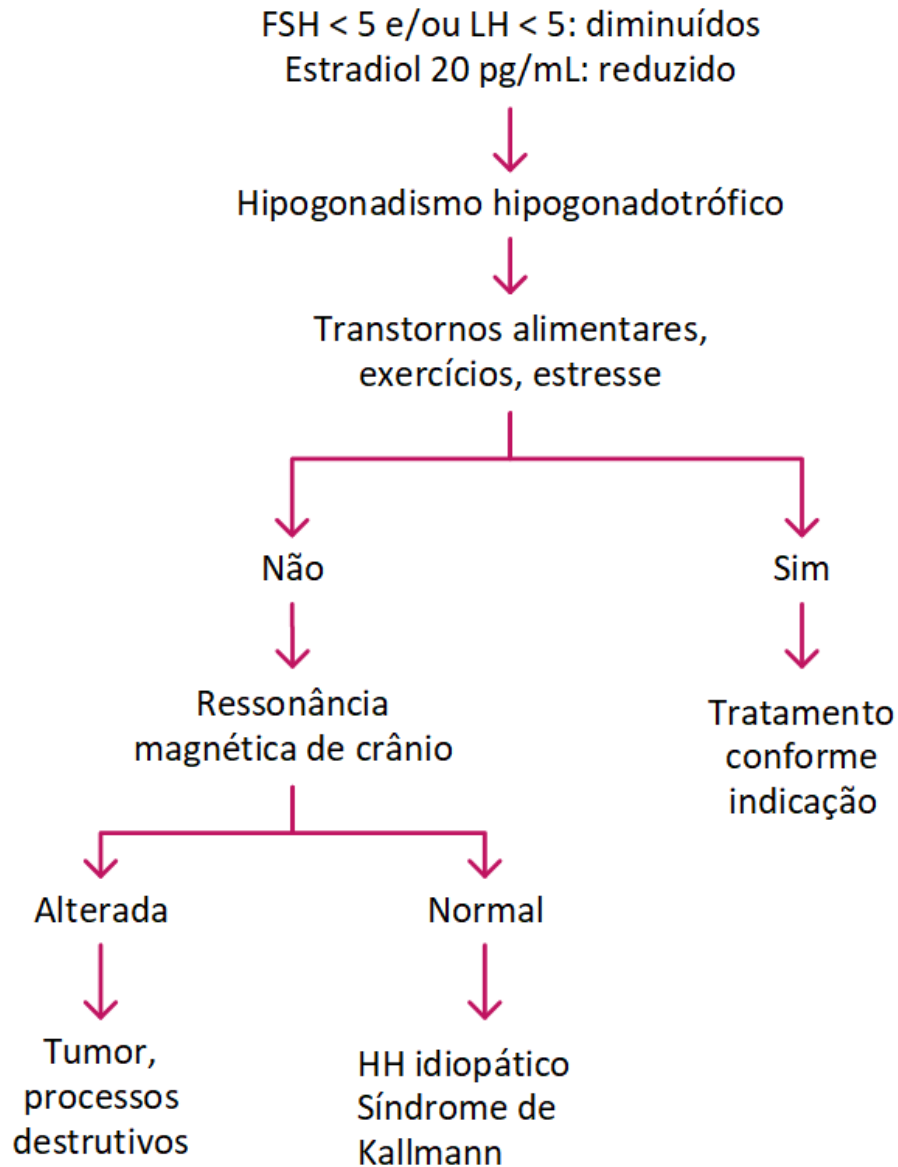
- De 7 a 10% das pacientes com síndrome de Kallmann;
- Pode não haver anosmia;
- Uma minoria das pacientes pode apresentar puberdade precoce ou função reprodutiva normal;
- Pode ter fenótipo reprodutivo normal;
- HH é menos grave em pacientes com KAL-2 do que com KAL-1. Níveis LH são menores em KAL-1 do que em KAL-2.
- Síndrome CHARGE: HH + coloboma + doença cardíaca congênita + atresia coanal + retardo de crescimento + hipoplasia genital + malformações do ouvido e surdez. Pode ocorrer anosmia.

2. Sem anosmia – HH idiopático:

- a) Metade dos pacientes com HH não tem anosmia;
- b) Somente HH: genes LH beta e FSH beta. Herança autossômica recessiva, com associação a puberdade tardia. Apenas a subunidade beta – comum ao LH, FSH, TSH e HCG – tem mutação;
- c) HH + obesidade: gene da leptina. Herança autossômica recessiva, com acometimento hipotalâmico. Obesidade + HH + diminuição do cortisol (aumento pró-opiomelanocortina) + diminuição da insulina (aumento de pró-insulina);
- d) Hipoplasia congênita de adrenal – HH + insuficiência de adrenal: gene AHC. Herança ligada ao X; mutação em DAX1: anormalidades hipotalâmicas, adrenais e pituitárias;
- e) HH + atrofia óptica (hipoplasia do nervo óptico e hipoplasia glandular de pituitária) + anormalidade na linha média do SNC; displasia óptico-selar; gene HESX1;
- f) Combinação de deficiências hormonais com HH + baixa estatura + hipotireoidismo: gene PROP1; autossômico recessivo;
- g) HH com hipogonadismo severo: deficiência isolada de GnRH é rara. Gene GnRH1 codifica o pré-hormônio do GnRH;

- h) GnRH-R: corresponde à ausência de resposta do receptor de GnRH (GnRH-R) ao hormônio (GnRH) devido a mutações no receptor. É uma doença autossômica recessiva, portanto os heterozigotos não são afetados. Assim, há HH, com atraso da puberdade ou ausência completa no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Apresenta-se com amenorreia primária, telarca incompleta e puberdade tardia. Apresenta secreção de LH e FSH sob GnRH exógeno, pois as altas taxas de GnRH superam alterações no receptor. O tratamento é feito por terapia hormonal e indução da ovulação com gonadotrofinas exógenas;
- i) GPR54: alteração hipotalâmica autossômica recessiva;
- j) Receptor GnRH normal: 2 a 5% dos HHs sem anosmia. A deficiência de GPR54 leva ao HH + abertura vaginal tardia + maturação folicular tardia. Ótima resposta ao GnRH exógeno, com ovulação;
- k) Mutação TAC3: níveis basais de LH muito baixos. Normaliza-se com a administração de GnRH pulsátil;
- l) Mutação homozigótica na LHX3 – HH de FSH e LH.

Figura 4.6 - Manejo do hipogonadismo hipogonadotrófico



Fonte: elaborado pelos autores.

4.6.3 Amenorreia eugonadotrófica

A amenorreia eugonadotrófica corresponde às pacientes que mantêm a função ovariana e hipotalâmica preservadas e, portanto, apresentam secreção de estrogênio. A maioria dos casos é marcada por anovulação crônica com estrogênio presente.

4.6.3.1 Principais causas de amenorreia eugonadotrófica

Destacamos como principais causas as seguintes: SOP; tumores ovarianos; hiperplasia congênita de suprarenal tardia; hiperprolactinemia; doença tireoidiana; Síndrome de Cushing; acromegalia.

1. SOP: é a causa mais comum de anovulação crônica com estrogênio presente. Como a mulher não ovula, não há formação de corpo lúteo, portanto não há aumento importante na produção de progesterona. Assim, não ocorre a queda importante nas taxas de progesterona necessária ao fluxo menstrual e a mulher evolui com amenorreia. Há, ainda, hiperestímulo do endométrio pelo estrogênio – proliferação endometrial –, com espessamento endometrial, podendo ocorrer episódios de colapso estromal com descolamento, levando a sangramento irregular e, muitas vezes, aumentado. Essas pacientes também apresentam androgênio elevado que atrofia o endométrio, corroborando para a amenorreia. Vale ressaltar que, eventualmente, essas mulheres apresentam ciclos ovulatórios com sangramento menstrual normal. De modo geral, os sintomas são decorrentes de hiperandrogenismo e anovulação;

2. Hiperplasia de suprarenal congênita com início na vida adulta: há mutação no gene CYP21, que codifica a enzima 21-hidroxilase, levando à deficiência enzimática, principalmente da 21-hidroxilase, com acúmulo de 17-hidroxiprogesterona. Nessa situação, a esteroidogênese da suprarenal é extremamente alterada, bem como a ovariana. O quadro clínico é semelhante ao da SOP – hiperandrogenismo e anovulação;

3. Deficiência de 5-alfaredutase – enzima que converte a testosterona em sua forma mais potente, diidrotestosterona: pseudo-hermafroditismo masculino, genótipo XY, as gônadas apresentam-se como testículos e ausência de estruturas müllerianas – genitália interna masculina. Não há útero, logo, há amenorreia. Estão presentes desenvolvimento mamário, genitália externa feminina, pois não

há ação da diidrotestosterona, fundamental na virilização, e desenvolvimento masculino da massa muscular e do padrão masculino da voz – dependentes de testosterona;

4. Tumores ovarianos: produtores de estrogênio e androgênios – tumores das células da granulosa, tumores das células da teca e teratomas císticos maduros – podem cursar com anovulação crônica;

5. Hiperprolactinemia: é uma causa de HH, entretanto algumas pacientes apresentam níveis gonadotróficos relativamente normais e níveis de estrogênio discretamente reduzidos. Geralmente, a hiperprolactinemia é provocada por medicações ou adenomas hipofisários funcionais. Os medicamentos antipsicóticos são os mais associados à hiperprolactinemia. Quando a hiperprolactinemia é provocada por medicamentos, costuma ser baixa/leve. Medicamentos e fitoterápicos que causam hiperprolactinemia:

a) Antidepressivos ansiolíticos:

- Alprazolam;
- Buspirona;
- Inibidores da monoaminoxidase;
- Inibidores da recaptção de serotonina.

b) Antidepressivos tricíclicos;

c) Metoclopramida;

d) Octreotida;

e) Sumatriptana;

f) Anti-hipertensivos:

- Atenolol;
- Metildopa;
- Verapamil.

g) Ranitidina;

h) Hormonais:

- Estrogênio + medroxiprogesterona;
- Medroxiprogesterona injetável;
- Contraceptivo hormonal combinado.

i) Alguns fitoterápicos;

j) Antipsicóticos;

k) Clorpromazina;

- l) Ciclobenzaprina;
- m) Danazol;
- n) Domperidona;
- o) Isoniazida;
- p) Ácido valproico;
- q) Opioide.

5. Hipotireoidismo: eleva a produção do TRH hipotalâmico, que se liga aos lactotrofos hipofisários, aumentando a secreção de prolactina. A hiperprolactinemia secundária ao hipotireoidismo é inferior a 100 ng/mL, geralmente. Assim, a partir do aumento de prolactina, desenvolvem-se ciclos anovulatórios no hipotireoidismo;

6. Imaturidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano: após a menarca, é comum um período de irregularidade menstrual por imaturidade do eixo. A normalização dos ciclos leva, em média, 2 anos. Os folículos ovarianos ainda são imaturos para produzir quantidades crescentes de estradiol e provocar o pico desse hormônio no final da fase folicular do ciclo menstrual. Conseqüentemente, não ocorre o pico de LH na metade do ciclo, o que impede a ovulação. A anovulação inibe a ação da progesterona no endométrio, o que impede a finalização do ciclo menstrual, com conseqüente amenorreia. De fato, é comum que haja longos períodos de amenorreia após a menarca;

7. Uso prévio de anticoncepcionais: amenorreia pós-pílula. Na maioria das vezes, há normalização do ciclo em até 6 meses após a suspensão do anticoncepcional;

8. Uso crônico de corticosteroide.

4.7 DIAGNÓSTICO

São necessários, para o diagnóstico de amenorreia, anamnese completa e exame físico, questionando e avaliando:

1. Idade de início da telarca/pubarca;
2. Desenvolvimento ponderal e estatural;

3. Sinais de acometimento do SNC: transtornos visuais no caso de tumores, alterações olfatórias – hipo ou anosmia – e cefaleia persistente;
4. Antecedentes familiares;
5. Sinais de virilização;
6. Galactorreia;
7. Desenvolvimento de mamas e pelos sexuais, de acordo com os estágios de Tanner;
8. Introito vaginal e avaliação hímen-clitóris, malformações.

4.7.1 Exames complementares

Os exames que fazem parte da investigação da amenorreia dividem-se em:

4.7.1.1 Laboratoriais

1. **Gonadotrofinas séricas (FSH/LH):** estão elevadas nos hipogonadismos hipergonadotróficos e baixas nos hipogonadotróficos;
2. **Estradiol sérico:** está baixo nos hipogonadismos;
3. **Hormônios da tireoide – TSH/T4 livre:** para afastar hipotireoidismo, causa comum de transtorno menstrual;
4. **S-DHEA:** está elevado nas doenças da suprarrenal, visto que esse hormônio é produzido principalmente por essa glândula;
5. **Androstenediona:** eleva-se tanto em doenças ovarianas como nas da suprarrenal;
6. **Testosterona:** eleva-se em doenças ovarianas produtoras desse hormônio;
7. **Cortisol;**
8. **17-alfa-hidroprogesterona:** está elevada na HAC;
9. **Prolactina;**
10. **Cariótipo:** nas situações de suspeita de disgenesias gonadais – falência ovariana precoce.

4.7.1.2 De imagem

- 1. Ultrassonografia (USG) pélvica:** verificar a presença e o aspecto dos órgãos genitais internos e os cistos ou tumores anexiais;
- 2. Tomografia Computadorizada (TC):** complementar a USG em casos difíceis ou naqueles em que a USG não foi suficiente para a elucidação diagnóstica;
- 3. Ressonância Magnética (RM):** complementar à TC e/ou à USG;
- 4. Radiografia de sela túrcica:** avaliar a sela túrcica e inferir sobre o tamanho da hipófise;
- 5. Radiografia de mãos e punhos:** avaliar a idade óssea, que será discordante da idade cronológica em uma série de doenças. A idade óssea geralmente é compatível com o grau de maturidade do eixo. Idade óssea adiantada significa desenvolvimento puberal verdadeiro de causa central;
- 6. Histerossalpingografia ou histeroscopia para causas uterinas:** exames que permitem a visualização da cavidade uterina.

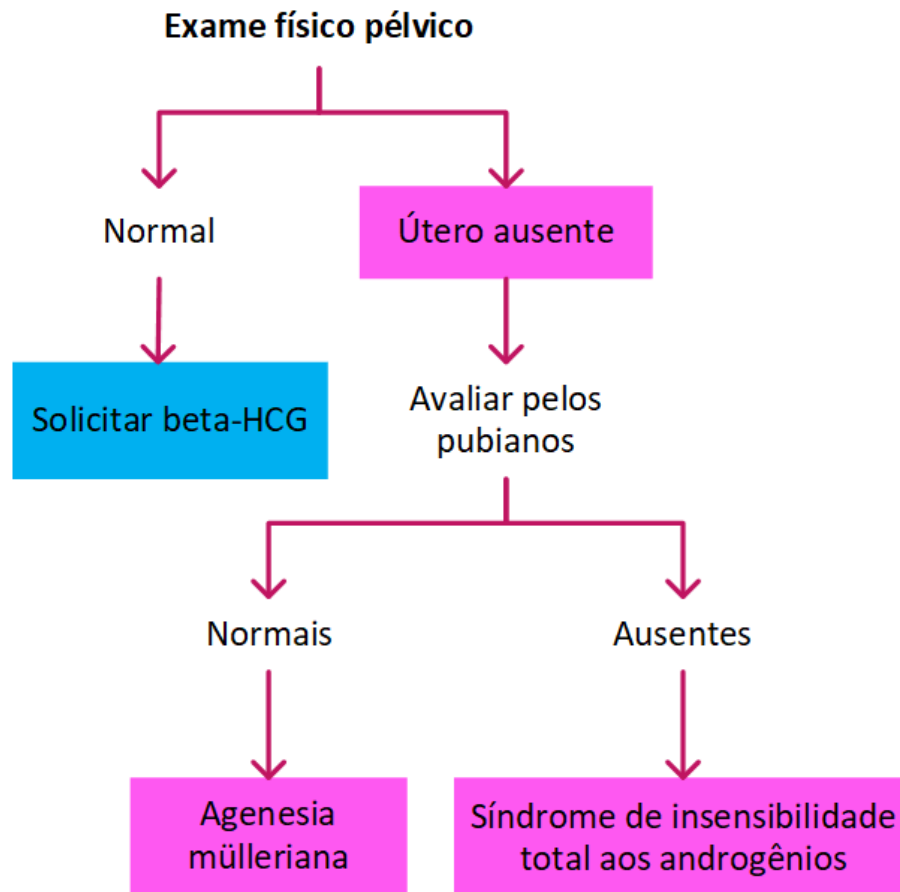
Como os exames são indicados em situações específicas, o ideal é o seguimento de um roteiro básico para investigação.

4.8 ROTEIRO BÁSICO PARA INVESTIGAÇÃO

A investigação da amenorreia respeita uma sequência básica que obedece à lógica do ciclo menstrual e à prevalência das alterações. Na abordagem inicial da amenorreia secundária, o primeiro passo da investigação é descartar as causas mais prevalentes de amenorreia secundária: gestação, hipotireoidismo e hiperprolactinemia.

- 1. Realizar exame físico pélvico:** verificar alterações anatômicas;

Figura 4.7 - Investigação inicial da amenorreia



Fonte: elaborado pelos autores.

2. Descartadas as alterações anatômicas, deve-se solicitar o primeiro exame laboratorial: beta-HCG;

3. Caso a mulher não esteja grávida (beta-HCG negativo), devem-se solicitar os seguintes exames laboratoriais:

prolactina e TSH, pois há suspeita de anovulação. Em caso de:

a) TSH aumentado, inicia-se reposição com levotiroxina;

b) Prolactina aumentada: deve-se investigar hiperprolactinemia (vide capítulo "Hiperprolactinemia");

c) Prolactina e TSH normais: segue-se para o próximo passo.

4. Realização do teste da progesterona: indicar o teste da progesterona oral – administram-se de 5 a 10 mg de acetato de

medroxiprogesterona oral, durante 5 a 14 dias:

- a) Após a suspensão do medicamento, verifica-se a presença ou a ausência de sangramento vaginal. Quando presente, significa nível estrogênico normal e provável distúrbio ovulatório; quando ausente, interpreta-se como deficiência estrogênica. Se a paciente menstruar cerca de 2 a 7 dias após a pausa da progesterona oral, o teste é considerado positivo. Isso denota que a paciente produz estrogênio endógeno, portanto não há hipogonadismo, porém apresenta deficiência de progesterona, produzida na segunda fase do ciclo menstrual pelo corpo lúteo. Conclui-se, então, que não esteja ocorrendo ovulação. A anovulação é muito frequente nos extremos da vida reprodutiva – na puberdade, pela imaturidade do eixo, e no climatério, pelo esgotamento folicular. A causa patológica mais frequente de anovulação é a SOP;
- b) Caso a paciente não menstrue, o teste da progesterona será considerado negativo. Nessa situação, a paciente não está produzindo estrogênio ou há algum fator obstrutivo para a exteriorização da menstruação. O próximo passo no roteiro da investigação é a prescrição do teste do estrogênio + progesterona.

5. Em resumo:

- a) Teste da progesterona positivo – presença de estrogênio: anovulação sem alteração hipofisária/hipotalâmica. Principal causa: SOP;
- b) Teste da progesterona negativo – ausência de estrogênio ou endométrio não responsivo aos hormônios: realizar o teste do estrogênio + progesterona.

6. Teste da progesterona normal (positivo) – suspeita de síndrome dos ovários policísticos (SOP): avaliar se a paciente apresenta diagnóstico de SOP.

7. Diagnóstico de SOP com dois ou mais dos critérios a seguir:

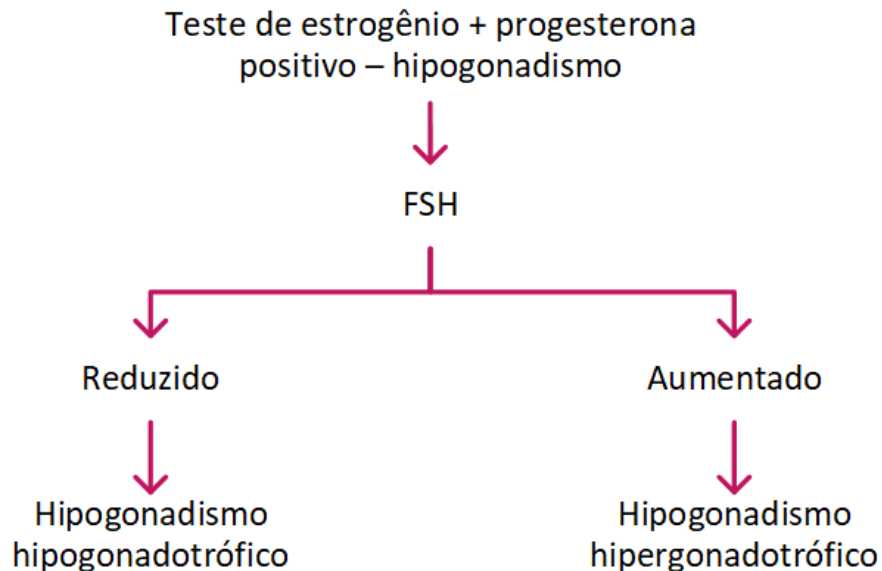
- a) Hiperandrogenismo – manifestações clínicas de hirsutismo ou acne com ou sem aumento laboratorial de androgênios;

- b) Menstruações infrequentes ou amenorreia – anovulação;
- c) Ovário micropolicístico à USG (≥ 12 folículos de 2 a 9 mm de diâmetro ou volume ovariano $> 10 \text{ cm}^3$).

8. Teste da progesterona negativo – procede-se ao teste do estrogênio + progesterona oral: administram-se estrogênios conjugados 0,625 mg/d, por 10 a 14 dias, seguidos por acetato de medroxiprogesterona 10 mg/d, por 5 a 14 dias. Na realidade, esse teste é um mimetismo do ciclo menstrual fisiológico. Após a suspensão dos medicamentos, verifica-se a presença ou a ausência de sangramento vaginal. Quando presente, significa que os ovários da paciente não estão produzindo estrogênios – a paciente está hipogonádica –; quando ausente, significa que há alguma obstrução anatômica no trato genital que está impedindo a saída da menstruação;

9. Teste do estrogênio + progesterona positivo – houve sangramento após a realização do teste: diante de um teste positivo, conclui-se que a paciente apresenta um quadro de hipogonadismo. O próximo passo é a dosagem de FSH e LH.

Figura 4.8 - Investigação de hipogonadismo



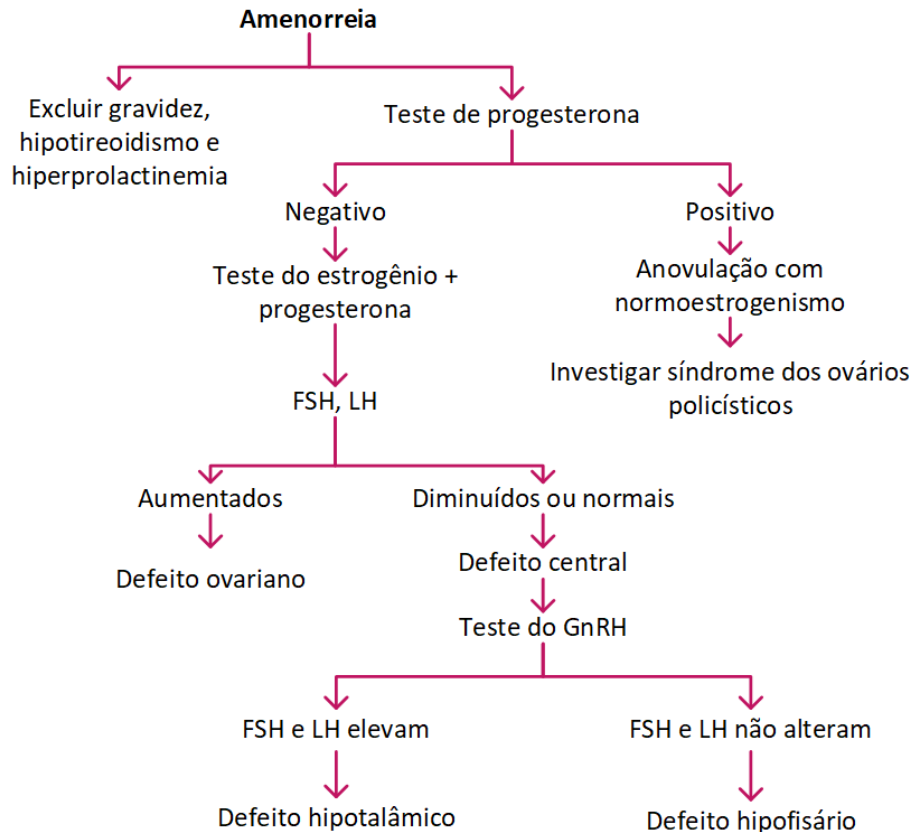
Fonte: elaborado pelos autores.

Pacientes com FSH e LH altos apresentam quadro laboratorial de hipogonadismo hipergonadotrófico. Nessa situação, o diagnóstico é falência ovariana, cuja principal causa é genética, e o exame indicado é o cariótipo. Entre as causas genéticas que cursam com falência ovariana prematura, a principal patologia envolvida é a síndrome de Turner.

Nas situações em que o FSH e o LH estiverem baixos, tem-se o HH. Nessas situações, a causa da amenorreia é hipofisária ou hipotalâmica. Para o diagnóstico diferencial, deve-se indicar o teste do GnRH. Deve-se, ainda, coletar uma amostra de sangue periférico para avaliação dos níveis de FSH e LH. Posteriormente, administram-se 100 mg de GnRH por via intravenosa. Logo após, coleta-se nova dosagem de FSH e LH. Se há aumento de, no mínimo, 200% dos valores basais, o teste é considerado positivo. Nesse caso, conclui-se que a causa da amenorreia é hipotalâmica, uma vez que a hipófise respondeu ao estímulo com GnRH endógeno. Se não ocorrer aumento dos níveis de FSH e LH, o teste será negativo e conclui-se que a causa da amenorreia é hipofisária.

Quando o teste de estrogênio + progesterona é negativo, tem-se a certeza de que a causa da amenorreia é canalicular – o endométrio não está respondendo ao estímulo hormonal ou há alguma obstrução ao fluxo menstrual. A principal suspeita é a síndrome de Asherman. Dessa maneira, a paciente deverá ser encaminhada para histeroscopia.

Figura 4.9 - Roteiro para diagnóstico topográfico



Fonte: elaborado pelos autores.

4.9 TRATAMENTO

Sempre que possível, deve ser dirigido à causa-base. De acordo com a etiologia, o tratamento geral constitui-se em:

4.9.1 Hipogonadismo hipergonadotrófico

1. Reposição hormonal para manter os caracteres sexuais secundários e prevenir osteoporose e doenças cardíacas;
2. Se houver cromossomo Y, retirar gônadas, pelo risco de malignização, visto que estas se encontram na cavidade abdominal e as altas temperaturas locais favorecem a transformação maligna – gonadoblastoma;
3. GH, se necessário.

4.9.2 Hipogonadismo hipogonadotrófico

Quando a causa-base é a deficiência do GnRH, o tratamento consiste em administrar GnRH; se é a deficiência de FSH/LH, devem-se administrar gonadotrofinas exógenas.

4.9.3 Amenorreia primária com hiperandrogenismo

Cirurgia para exérese de gônadas; corticoides na HAC; anticoncepcional hormonal oral ou acetato de medroxiprogesterona na segunda fase do ciclo menstrual para tratamento da SOP; perda de peso.

4.9.4 Situações específicas

- 1. Criptomenorreia:** tratamento cirúrgico, com remoção do obstáculo à menstruação;
- 2. Síndrome de Asherman:** lise das aderências por histeroscopia;
- 3. Hiperprolactinemia:** tratamento depende da causa;
- 4. Síndrome de Sheehan e tireoidopatias:** acompanhamento e tratamento clínico com endocrinologista;
- 5. Atraso fisiológico:** baixas doses de estrogênio até o sangramento; posteriormente, terapêutica cíclica com estrogênios e progestogênios;
- 6. Síndrome de Kallmann:** ciclos de estrogênios e progestogênios; gonadotrofinas e GnRH para induzir ovulações.

O que **pensar** frente a um quadro clínico de **hipogonadismo hipergonadotrófico**? E **frente** a um quadro de **hipogonadismo hipogonadotrófico**?

O hipogonadismo hipergonadotrófico significa falência ovariana. Se ela ocorrer antes dos 40 anos é denominada precoce. O hipogonadismo hipogonadotrófico é causa central de amenorreia. Neste caso existe alguma alteração hipofisária ou hipotalâmica como causa da amenorreia. Nestes cenários aplica-se o teste do GnRH.

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Aline Calixto

Jader Burtet

5

Qual é a **medicação** que apresenta a maior **eficácia** para o **tratamento** agudo do **sangramento uterino disfuncional**?

5.1 INTRODUÇÃO

Sangramento Uterino Anormal (SUA) constitui causa frequente de procura aos serviços de Ginecologia. Para o seu total entendimento, apresentaremos os conceitos de normalidade do ciclo menstrual e os seus respectivos desvios.

Conceitos de normalidade da menstruação:

1. **Duração do ciclo:** média de 28 dias – de 24 a 38 dias;
2. **Duração do fluxo:** 4,5 a 8 dias; > 8 dias, considerado prolongado; < 4 dias, curto;
3. **Volume de sangramento a cada menstruação:** 5 a 80 mL.

Quadro 5.1 - Nomenclaturas novas e tradicionais dos distúrbios menstruais

Nomenclaturas novas	Nomenclaturas tradicionais	Significados
Duração curta	Hipomenorreia	Diminuição da duração (< 4,5 dias)
Duração prolongada	Hipermenorreia	Aumento da duração (> 8 dias)
Menstruações frequentes	Polimenorreia	Ciclos muito curtos e intervalo muito pequeno entre uma menstruação e outra (< 24 dias)
Menstruações infrequentes	Oligomenorreia	Ciclos muito longos e intervalo muito longo entre uma menstruação e outra (> 38 dias)
Fluxo intenso	Menorragia	Aumento da quantidade (volume) menstrual (acima de 80 mL)

Observação: o MDWG (Menstrual Disorders Working Group) e a FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) recomendam a utilização da nova nomenclatura, mais fácil e lógica. Todavia, algumas questões de provas ainda podem apresentar as definições tradicionais.

5.2 SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

Todo e qualquer tipo de alteração do padrão usual do ciclo menstrual recebe o nome de Sangramento Uterino Anormal (SUA). Cada transtorno recebe uma classificação semiológica, de acordo com o tipo de alteração. As alterações da ciclicidade e do tempo de sangramento são definidas na anamnese de acordo com o relato da paciente. As alterações de fluxo são mais bem qualificadas pelo número de absorventes trocados diariamente. Apesar de cada alteração representar uma variação de padrão, existem algumas divergências de acordo

com a bibliografia científica. Todavia, essas diferenças são conceituais, visto que o intuito é entender qual é o padrão de ciclo menstrual que o termo semiológico representa.

A etiopatogenia do SUA varia muito, de acordo com a faixa etária da paciente. De modo geral, observamos:

- 1. Infância:** o SUA anterior à menarca é anormal. Nessa faixa etária, a vagina é a principal fonte de sangramento, e não o útero. As vulvovaginites são as causas mais frequentes de sangramento genital. Podem-se considerar, ainda, condições dermatológicas, crescimento neoplásico, trauma por acidente, abuso sexual e corpo estranho;
- 2. Adolescência:** o SUA resulta de anovulação – principal causa – ou defeitos na coagulação sanguínea. Gestação, Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) e abuso sexual devem ser avaliados;
- 3. Idade reprodutiva:** há aumento na taxa de sangramento uterino anormal por gravidez e alterações anatômicas do útero, como leiomiomatose, adenomiose e pólipos endometriais;
- 4. Perimenopausa:** geralmente, o sangramento uterino anormal nessa fase é causado por ciclos anovulatórios, porém é preciso avaliar a possibilidade de neoplasias benignas e malignas;
- 5. Pós-menopausa:** a maioria dos casos de sangramento é atrofia do endométrio e vagina por ausência de estrogênio. Entretanto, pode ser decorrente de pólipos endometriais, carcinoma endometrial – mais frequente nessa faixa etária –, tumor ovariano produtor de estrogênio e neoplasias ulcerativas vulvar, vaginal e cervical.

5.2.1 Principais causas de sangramento uterino anormal

Destacam-se como principais causas: gravidez; hiperplasia endometrial; pólipos endometriais; pólipos endocervicais;

miomatose uterina; adenomiose; endometrite crônica; malformações arteriovenosas; dispositivo intrauterino (DIU); contracepção hormonal; doença renal e hepática; coagulopatias; doença tireoidiana. Observação: quando as causas citadas são descartadas, investiga-se sangramento uterino disfuncional.

A seguir, são apresentados os detalhes de cada uma delas:

1. Gravidez: sangramento anormal no início da gestação é encontrado em 15 a 20% das gestações. Na maioria das vezes, não há identificação de nenhum problema associado. Entretanto, deve-se estar atento às possibilidades de abortamento, gestação ectópica, mola hidatiforme, eversão do colo uterino ou pólipos;

2. Hiperplasia endometrial: resulta da estimulação estrogênica crônica do endométrio sem a oposição da progesterona.

Portanto, é comum em ciclos anovulatórios crônicos. Pode ser simples ou complexa, com ou sem atipias. O diagnóstico pode ser realizado por ultrassonografia (USG) transvaginal com espessamento endometrial ou histeroscopia. A biópsia de endométrio pode ser realizada por curetagem ou histeroscopia:

a) Hiperplasia simples: glândulas dilatadas sem ramificações ou ramificações ocasionais;

b) Hiperplasia complexa: glândulas endometriais mais próximas entre si, com menos estroma interposto, com ramificações. Suas células podem ou não exibir mitoses;

c) Lesões sem atipia: formas excessivas de endométrio proliferativo; regredem espontaneamente, após curetagem ou uso de progestogênios. Há baixo risco de progressão para adenocarcinoma – de 1 a 3%. Independentemente de serem simples ou complexas, o tratamento consiste em progestogênios – acetato de medroxiprogesterona 5 ou 10 mg/d, por 14 dias por mês, por 3 a 6 meses, ou noretindrona 5 mg no mesmo esquema. Uma opção é o DIU com liberação de levonorgestrel;

d) Lesões atípicas: em geral, não regredem espontaneamente e podem ser bastante resistentes a curetagens repetidas ou aos progestogênios. Oferecem elevado risco de progressão para adenocarcinoma – de 10 a 30% – e são consideradas lesões pré-malignas. O tratamento preferencial é a histerectomia. Nas mulheres que desejam manter a fertilidade, pode-se tentar o progestogênio em altas doses – acetato de megestrol 80 mg, 2x/d, por 6 a 9 meses, e com biópsias sequenciais de endométrio para monitorizar a resposta ao tratamento. Pode-se tentar a inserção do DIU com a liberação de levonorgestrel. A recorrência é comum, e as pacientes que não respondem bem ao tratamento clínico têm indicação de histerectomia;

3. Pólipos endometriais: podem causar SUA devido a fragilidade vascular, inflamação crônica e erosões na superfície. São diagnosticados por USG transvaginal, histerossonografia ou histeroscopia (padrão-ouro). A histeroscopia cirúrgica fornece tratamento simples e altamente efetivo. Fatores de risco são idade avançada, obesidade e uso de tamoxifeno. Na maioria das vezes, os pólipos são benignos, mas há transformação pré-maligna ou maligna em 4 a 5% dos casos. Assim, recomenda-se a polipectomia histeroscópica às pacientes:

- a) Sintomáticas;
- b) Assintomáticas com fatores de risco para transformação maligna:
 - Pós-menopausa;
 - Mais de 60 anos;
 - Pólipo $\geq 1,5$ cm;
 - Uso de tamoxifeno.

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio, utilizado para tratamento de câncer de mama, visto que reduz a ação do estrogênio no tecido mamário, mas estimula a proliferação endometrial, podendo causar

hiperplasia endometrial, pólipos endometriais, carcinoma endometrial e sarcoma uterino.

4. Pólipos endocervicais: também denominados pólipos cervicais, geralmente são diagnosticados no exame especular. São assintomáticos, mas podem causar hemorragia, sangramento pós-coito e leucorreia vaginal sintomática. São, em sua maioria, benignos, e podem malignizar em menos de 1% dos casos. Entretanto, o câncer de colo de útero pode se apresentar na forma de massa polipoide, assim pode haver confusão entre ambos. Por isso, faz-se a retirada do pólipo cervical no consultório – com pinça fórcepe “em anel” ou extratora de pólipos – o pólipo é pinçado e torcido junto à sua base para estrangular seus vasos superiores – seguida da avaliação histológica do material. A recorrência está entre 6 e 15%;

5. Miomatose uterina – leiomioma uterino: é extremamente comum, e o SUA é a sua principal manifestação clínica. Entretanto, a maioria das pacientes com miomatose uterina não apresenta SUA. Assim, os miomas não podem ser considerados a causa de sangramento anormal antes que outras possibilidades tenham sido excluídas, especialmente quando não invadem ou deslocam a cavidade uterina. Os que causam SUA são aqueles com componente submucoso, miomas submucosos e intramurais grandes que distendem o endométrio adjacente. Não é qualquer mioma que provoca sangramento; a compressão inferior e o trauma pela fricção intracavitária na superfície epitelial causam inflamação crônica focal ou ulceração, resultando em sangramento. Pode, ainda, haver erosão e ruptura de vasos superficiais. O diagnóstico é feito por USG transvaginal – tamanho, número e localização dos miomas. Tratamentos cirúrgicos são geralmente reservados para sintomáticos:

a) Miomas submucosos únicos: miomectomia histeroscópica. Preservam a fertilidade;

b) Miomas submucosos múltiplos e grandes: miomectomia histeroscópica. Requerem maior experiência

técnica e podem evoluir com sinéquias intrauterinas que causam infertilidade;

c) Miomatose intramural: miomectomia por abordagem abdominal ou histerectomia. São indicações de histerectomia: SUA, miomas grandes e múltiplos e ausência de interesse em gravidez.

6. Adenomiose: observa-se infiltração de tecido endometrial no miométrio. A doença pode desenvolver-se a partir da invaginação endometriometrial do endométrio. Além do SUA, as pacientes com adenomiose podem apresentar dismenorreia. Quanto ao diagnóstico, a USG transvaginal apresenta útero aumentado de volume, ecotextura miometrial heterogênea, podendo ou não ter a descrição de diminutos cistos miometriais. A ressonância magnética de pelve, por sua vez, é o exame de imagem que apresenta a maior acurácia, e o tratamento é composto de:

- a) Uso contínuo de progestogênio;
- b) Agonista de GnRH;
- c) Inibidores da aromatase;
- d) DIU com liberação de levonorgestrel;
- e) Histerectomia – tratamento definitivo.

7. Endometrite crônica: a condição pode resultar de infecções – clamídia, tuberculose, micoplasma –, corpos estranhos (DIU), tumores intrauterinos – mioma submucoso – e exposição à radiação. Entretanto, em 1 terço das pacientes, não é possível identificar o fator causal. Podem apresentar-se assintomáticas (maioria) ou sintomáticas: dor à mobilização do colo uterino, sintoma mais comum, SUA – sangramento intermenstrual ou pós-coito ou menorragia – e dor pélvica vaga do tipo cólica. Geralmente, a endometrite crônica não é a causa direta do SUA, mas é a causa indireta ou contribuinte dele;

8. DIU: pode causar desequilíbrio entre prostaglandinas e tromboxano. Há, ainda, aumento na vascularização endometrial, congestão e degeneração no tecido endometrial. Esses fatores corroboram para o sangramento. A conduta envolve discutir com a paciente a sua retirada;

9. Contraceção hormonal e terapia de reposição

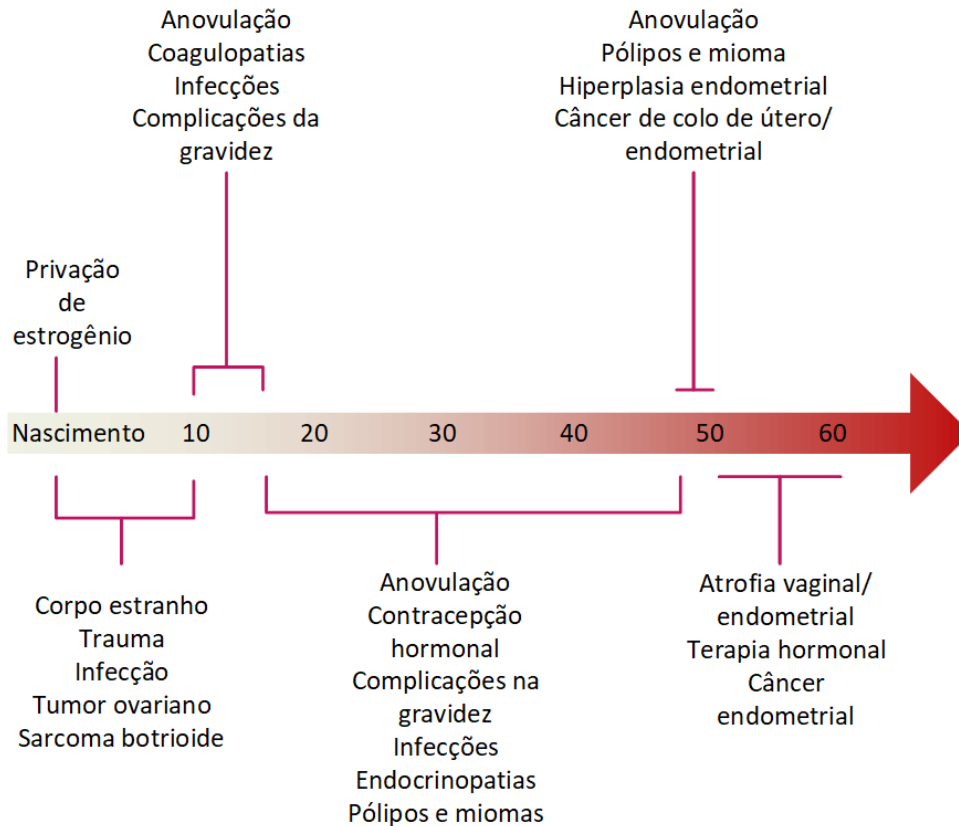
hormonal: sangramento uterino normal pode ocorrer com métodos contraceptivos de progesterona apenas, além de sangramentos de escape irregulares e leves. Na contraceção hormonal combinada, também é comum sangramento de escape, principalmente no primeiro mês de uso da medicação – 30 a 50% das pacientes –, sendo atribuído à atrofia endometrial. A terapia de reposição hormonal, especialmente aquelas que usam esquema contínuo, provoca sangramento uterino irregular. Entretanto, quando esse sangramento persiste por mais de 6 meses após seu início, deve-se descartar patologia uterina que o justifique;

10. Doenças renal e hepática: a doença renal pode ser acompanhada de hipoestrogenismo, amenorreia e infertilidade, possivelmente devido à desregulação hipotalâmica da secreção de GnRH. Há, ainda, piora da anemia dessas pacientes com o fluxo menstrual;

11. Coagulopatias: alterações na coagulação provocam SUA. A doença de von Willebrand é a anormalidade hematológica que mais afeta as mulheres. O tratamento em pacientes com essa doença e sangramento menstrual intenso envolve desmopressina, terapia antifibrinolítica, ácido tranexâmico, contraceptivos com estrogênio e progesterona ou DIU com liberação de levonorgestrel;

12. Doença tireoidiana: no hipertireoidismo, pode haver hipomenorreia e amenorreia em 5% das pacientes. No hipotireoidismo, observam-se anovulação, amenorreia e defeito de hemostasia por redução em fatores de coagulação. O tratamento consiste em reverter o quadro de hipo ou hipertireoidismo.

Figura 5.1 - Causas usuais de sangramento anormal por idade



Fonte: *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade*, 2015.

5.3 SANGRAMENTO UTERINO DISFUNCIONAL

5.3.1 Definição

O Sangramento Uterino Disfuncional (SUD), ou hemorragia disfuncional, é o sangramento vaginal devido às alterações nos mecanismos neuroendócrinos que controlam o ciclo menstrual. Os sangramentos excessivos provocados por alterações anatômicas não fazem parte do conceito de SUD. É, portanto, um diagnóstico de sangramento de causa hormonal, firmado somente quando as causas orgânicas são afastadas. O SUD é um tipo de sangramento de duração

prolongada e/ou fluxo intenso, cuja principal causa é a anovulação.

O SUD com ciclos anovulatórios corresponde a mais de 90% das pacientes com SUD. São comuns nos extremos reprodutivos: imaturidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano na adolescência e falência ovariana no climatério. Muitas mulheres com anovulação apresentam amenorreia de semanas a meses, seguida de sangramento intenso, irregular e prolongado, devido ao estímulo endometrial pelo estrogênio sem ação da progesterona – intensa proliferação endometrial. Nesse caso, há alteração no eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano. Vale lembrar que alterações ponderais excessivas aumentam o tecido gorduroso, que é produtor de estrogênios – ação da aromatase – e provoca resistência à insulina, ambos relacionados com anovulação.

O SUD com ciclos ovulatórios acontece com ciclos normais, e o sangramento origina-se em falhas nos mecanismos de controle do sangramento menstrual. Vasos que nutrem o endométrio apresentam menor tônus vascular e, conseqüentemente, maiores vasodilatação e perda sanguínea. Acredita-se que as prostaglandinas intrauterinas estejam fortemente envolvidas nesse processo. Compreendem aumento das prostaglandinas e das suas inter-relações, com tendência ao sangramento – aumento da relação PGE₂-PGF₂ e da relação PGI₂-TxA₂. Tais prostaglandinas proporcionalmente mais elevadas têm ação anticoagulante e favorecem o sangramento uterino ou não o estancam no momento adequado.

Em resumo, o SUD tem mecanismos fisiopatológicos diferentes, de acordo com a etapa da vida da mulher. São eles:

- 1. Na adolescência:** ciclos anovulatórios por imaturidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano;
- 2. Na menacma:** SUA por causas anovulatórias: SOP, hiperprolactinemia, insuficiência ovariana e estresse, ou ovulatórias: alterações na produção de prostaglandinas;
- 3. No climatério:** insuficiência ovariana – anovulatória.

A anovulação é a principal causa de sangramento uterino disfuncional nos extremos da vida reprodutiva – adolescência e climatério.

5.3.2 Apresentação clínica

O SUD pode ter diversas intensidades, desde leve e insidiosa até grave e emergencial. Comumente leva à instalação de um quadro anêmico agudo ou crônico.

Quando a hemorragia é grave, a paciente apresenta alterações hemodinâmicas, como hipotensão, taquicardia, vasoconstrição periférica e palidez cutâneo-mucosa. Nesse caso, a conduta emergencial é restabelecer a homeostase. Quando o SUD tem longa duração e menor intensidade, instala-se a anemia ferropriva.

Quando a causa provável é ovulatória, o SUD apresenta-se com ciclicidade de sangramento, podendo haver dismenorreia e alterações comportamentais relacionadas ao ciclo. Nas formas anovulatórias, o sangramento profuso costuma ser precedido de períodos de amenorreia e/ou menstruações infrequentes.

Quando a causa é um distúrbio de outra glândula, outros sinais podem estar presentes, como galactorreia na hiperprolactinemia; hirsutismo, acne e obesidade na SOP; sinais de hipoestrogenismo na insuficiência ovariana. É necessário descartar as principais causas de SUA antes de diagnosticar SUD – diagnóstico de exclusão –, por meio de anamnese, exame físico e exames complementares:

- 1. Gravidez/abortamento:** caracterizam atraso menstrual, e solicita-se beta-HCG. Trata-se do principal diagnóstico diferencial nos casos de sangramentos excessivos;
- 2. Doença inflamatória pélvica aguda:** corrimento vaginal possivelmente presente ou ausente + dor abdominal + dor à mobilização do colo uterino e à palpação dos anexos;
- 3. Mioma uterino:** afastado pelo exame físico + USG + exame da cavidade endometrial – histeroscopia ou histerossalpingografia – na suspeita de mioma submucoso;
- 4. Câncer de colo uterino:** afastado pela colpocitologia oncológica e colposcopia com biópsia – se necessário;
- 5. Câncer de endométrio:** afastado por obtenção de amostra endometrial, biópsia aspirativa, dilatação e curetagem ou histeroscopia com biópsia;
- 6. Coagulopatia:** afastada por provas laboratoriais de avaliação da coagulação;
- 7. Hipotireoidismo:** afastado pela dosagem de TSH e T4 livre;
- 8. Doença hepática:** afastada pela clínica e por provas laboratoriais de função hepática;
- 9. Sangramentos de trato digestivo e urinário:** necessitam de avaliações próprias com colonoscopia, exames de urina e do trato urinário;
- 10. Corpos estranhos:** geralmente provocam sangramento e leucorreia purulenta;
- 11. Pólipos endometriais e cervicais:** os mesmos exames para o diferencial de miomas; o exame complementar ideal para diagnosticar pólipos endometriais é a histeroscopia.
- 12. DIU;**
- 13. Uso de medicamentos, como anticoagulantes.**

O exame padrão-ouro para avaliação da cavidade uterina é a histeroscopia.

É difícil caracterizar perda por sangramento superior a 80 mL. O método ideal é corar a hematina – produto de conversão da hemoglobina –, porém é algo muito trabalhoso e pouco prático. No dia a dia, caracteriza-se como perda de coágulos > 2,5 cm, sangramento intenso vermelho-vivo, troca de absorvente ou tampão a cada 3 horas ou em menor período, > 20 absorventes durante a menstruação, duração > 7 dias ou anemia.

5.3.3 Conduta

1. Anamnese e exame físico;

2. Avaliação de doença sistêmica subjacente – renal, hepática, hematopoética e tireoide –, e uso de medicações – hormonais, anticoagulantes, outras medicações que possam alterar o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano;

3. Laboratório: beta-HCG e hemograma – avaliar anemia e trombocitopenia;

4. A paciente está ovulando?

a) Sangramento menstrual infrequente, irregular, imprevisível e variação no fluxo e na duração, sem síndrome pré-menstrual importante e sem anormalidade visível ou palpável no trato genital: sangramento anovulatório;

b) Sangramentos mensais regulares, intensos e/ou prolongados: por lesão anatômica ou por disfunção hemorrágica;

c) Sangramento intermenstrual (no meio do ciclo): doença intrauterina; USG transvaginal e/ou histeroscopia;

d) Se, pelo padrão de sangramento, não for possível definir ciclos ovulatórios ou anovulatórios, deve-se dosar a progesterona na fase lútea – do vigésimo segundo ao vigésimo quarto dia do ciclo. Se > 3 ng/mL, há ovulação.

5. Para pacientes anovulatórias:

- a) TSH;
- b) Tratamento empírico das pacientes com anovulação.

6. USG transvaginal – quando solicitar?

- a) Ciclos menstruais regulares com aumento no volume e na duração do sangramento;
- b) Ciclos menstruais regulares complicados por sangramento intermenstrual, na ausência de lesão vaginal ou cervical;
- c) Sangramento anormal, apesar de evidências de ovulação: dosagem da progesterona (> 3 ng/mL) ou amostragem endometrial – endométrio secretor;
- d) Falha no tratamento clínico empírico para anovulação.

7. Quando fazer histeroscopia com biópsia endometrial para descartar hiperplasia endometrial, pólipos de endométrio e câncer endometrial?

- a) Pacientes com sangramento anormal > 35 ou 40 anos e com endométrio normal – 5 a 12 mm à USG transvaginal);
- b) Pacientes com sangramento anormal e histórico de exposição em longo prazo ao estrogênio sem oposição da progesterona (ciclos anovulatórios crônicos) + endométrio normal – 5 a 12 mm à USG transvaginal;
- c) Pacientes com endométrio > 12 mm à USG transvaginal;
- d) Se endométrio < 5 mm à USG transvaginal, isso significa que o endométrio está atrófico ou hipotrófico, dispensando essa avaliação por histeroscopia. Não se realiza biópsia endometrial por histeroscopia.

8. A histeroscopia é o método definitivo para diagnóstico e tratamento – retira a lesão – da doença intrauterina sintomática;

9. A ressonância magnética de pelve apresenta boa acurácia para avaliar a anatomia uterina, distinguir adenomiose de miomatose uterina e avaliar as proximidades dos miomas da cavidade uterina. Geralmente, é solicitada quando há necessidade de complementar a avaliação realizada pela USG transvaginal ou quando esta não pode ser realizada;

10. Se vaginite ou cervicite: pesquisar clamídia, gonococo e tricomoníase; se houver doença conhecida ou forte suspeita:

funções hepática e renal;

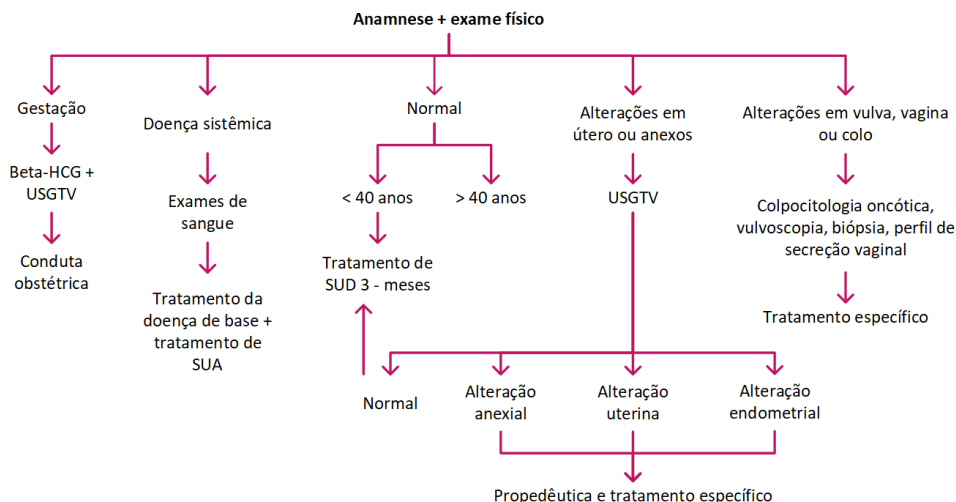
11. Quando solicitar coagulograma?

- a) Adolescentes, mulheres com história pessoal ou familiar de sintomas de sangramento – sangramentos fáceis, gengivorragia, epistaxe – e mulheres com menorragia não explicada;
- b) Solicitar: contagem de plaquetas, tempo de sangramento ou analisador da função plaquetária, tempo de atividade da protrombina, PTT, fator de von Willebrand – nos primeiros dias do ciclo –, atividade do cofator da ristocetina – atividade do fator de von Willebrand –, fator VIII e tipagem sanguínea;
- c) Pacientes com tipagem sanguínea tipo O apresentam fator de von Willebrand e fator VIII mais baixo (25%).

12. Os exames laboratoriais solicitados são:

- a) Cultura cervical;
- b) Tempo de tromboplastina parcial;
- c) Contagem de plaquetas;
- d) Tempo de protrombina;
- e) Tempo de sangramento;
- f) Cofator da ristocetina – von Willebrand;
- g) Hemograma completo;
- h) HCG;
- i) Prolactine (PRL);
- j) Função tireoidiana;
- k) Função hepática.

Figura 5.2 - Investigação para sangramento uterino disfuncional



Legenda: USGTV: ultrassonografia transvaginal; SUD: sangramento uterino disfuncional; SUA: sangramento uterino anormal

Fonte: elaborado pelos autores.

5.3.4 Tratamento

Dependendo da gravidade do caso, pode ser clínico ou cirúrgico.

5.3.4.1 Clínico

Diversas classes de medicamentos podem ser empregadas:

- 1. Anti-inflamatórios não hormonais:** inibem a síntese de prostaglandinas, sendo mais eficazes nos sangramentos de causas anatômicas – mioma, DIU – do que nos sangramentos anovulatórios;
- 2. Progestogênios:** deciduam e diminuem a espessura endometrial; podem ser usados isolados em sangramentos anovulatórios, mas não são eficazes nos sangramentos de causas anatômicas. Quando utilizados para o tratamento de ciclo anovulatórios, são usados por 2 semanas ao mês. O uso cíclico de progesterona oral leva a sangramento após a sua

interrupção – curetagem clínica ou química. Seu uso contínuo pode provocar amenorreia;

3. Anticoncepcionais hormonais combinados: atrofiam o endométrio e são eficazes nos sangramentos anovulatórios e em alguns casos de miomatose. Introduz-se 1 comprimido, 2 a 3x/d, por 7 dias. O sangramento – curetagem química – ocorre após 2 a 5 dias da suspensão. Reintroduz-se 1 x/d, no quinto dia de fluxo, por 21 dias, com pausa de 7 dias, e mantém-se por, no mínimo, 3 meses;

4. Análogos de GnRH: para bloqueio do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, devem ser usados por curto período, para não aumentarem o risco de osteopenia-osteoporose – exemplos: leuprolida 1 mg/d, SC, e goserrelina 3,6 mg/mês, SC, nafarelina, spray nasal. Apresentam taxa considerável de efeitos adversos, como fogachos e sintomas urogenitais de atrofia; são utilizados antes do procedimento cirúrgico para redução do volume uterino e controle prévio da anemia;

5. Sistema intrauterino (SIU) medicado com progesterona: 96% das usuárias apresentam redução do fluxo, e cerca de 40% entram em amenorreia. A eficácia é semelhante à da histerectomia;

6. Antifibrinolíticos: são medicações que impedem a ocorrência da fibrinólise após a formação do coágulo. O principal representante dos antifibrinolíticos é o ácido tranexâmico. São considerados a classe medicamentosa de escolha para o tratamento agudo do sangramento disfuncional.

5.3.4.2 Cirúrgico

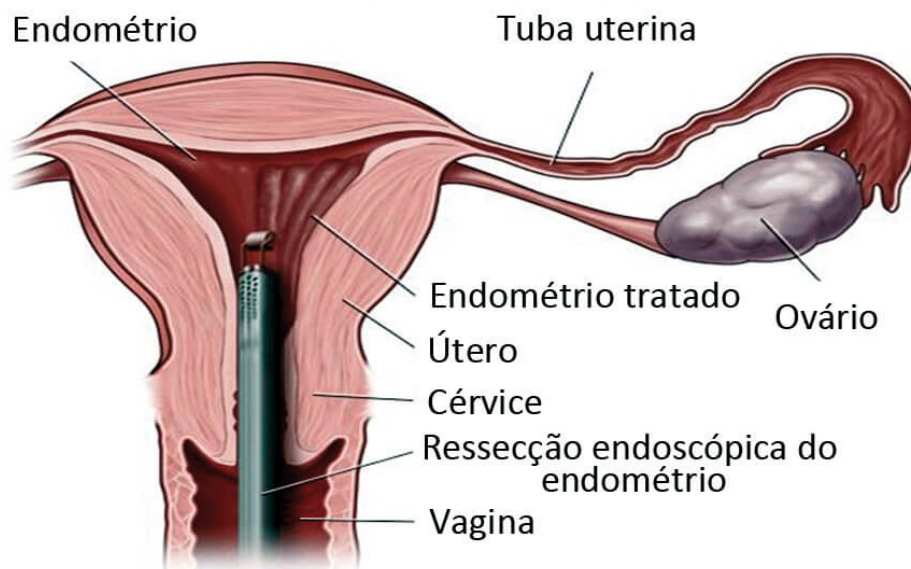
São indicações do tratamento cirúrgico:

1. Causas estruturais e neoplasias;
2. Falha no tratamento clínico;
3. Miomas grandes > 3 cm, submucosos, distorção da cavidade endometrial: embolização da artéria uterina, miomectomia por histeroscopia ou abdominal ou histerectomia.

Os tratamentos cirúrgicos possíveis são:

- 1. Ablação endometrial (Figura 5.3):** remoção do endométrio em toda a sua espessura e extensão por meio, ou não, de histeroscopia. Nesse caso, pode ser feita por meio de balão térmico, crioablação, micro-ondas ou outros menos utilizados; promove redução do fluxo semelhante ao obtido pelo DIU liberador de levonorgestrel (Mirena®);
- 2. Curetagem uterina:** raspagem da camada interna do útero por meio de cureta;
- 3. Histerectomia:** retirada cirúrgica do útero. Pode ser realizada pelas vias abdominal, vaginal ou laparoscópica.

Figura 5.3 - Ablação endometrial



Destacam-se como contraindicações absolutas à ablação endometrial: malignidade do trato genital; mulheres que desejam preservar a fertilidade; gestantes; infecção pélvica aguda; cirurgia uterina prévia.

5.3.4.3 Na Emergência

1. Reposição volêmica:

- a) Repouso;
- b) Estrogenoterapia intensiva: estrogênios conjugados 2,5 mg, VO, a cada 4 horas, até cessar o sangramento ou até três doses. Em situações de menor sangramento, pode ser prescrito 1,25 mg de estrogênio conjugado, por 7 a 10 dias. A terapia estrogênica deve ser seguida de progesterona. Pode ser associada à terapia antifibrinolítica por curto período de tempo;
- c) Em hemodinamicamente instáveis, pode-se optar por estrogênio equino conjugado 25 mg, a cada 4 horas, até o sangramento desaparecer, por até 24 horas. Realiza-se terapia hormonal com progesterona posterior. O estrogênio intravenoso provoca proliferação endometrial, ocasionando a sua estabilização. Conseqüentemente, o sangramento é interrompido;
- d) O tratamento com altas doses de estrogênio aumenta notavelmente o risco de tromboembolismo;
- e) A curetagem uterina é utilizada, se necessário, para estancar a hemorragia. Deve-se sempre solicitar exame anatomopatológico do produto obtido para diagnóstico etiológico;
- f) Tratamento hormonal de manutenção com progestogênio na segunda fase.

2. Sangramento uterino disfuncional ou hemorragia disfuncional:

- a) O SUD pode ser causado por distúrbios do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, aumento das prostaglandinas, distúrbios hepáticos e tireóideos e alterações ponderais excessivas;
- b) Os distúrbios do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano podem expressar SUD com ciclos anovulatórios ou ovulatórios, dependendo de sua fisiopatologia durante a menacma: ovulatórios – insuficiência lútea e hipermenorragia essencial – e anovulatórios – SOP, hiperprolactinemia, insuficiência ovariana e estresse;
- c) Os sangramentos disfuncionais ovulatórios apresentam-se geralmente cíclicos, com dismenorreia e dor do meio do

ciclo. Já nos anovulatórios, há sangramento geralmente precedido de amenorreia;

d) Sintomas como galactorreia – hiperprolactinemia –, hirsutismo, acne, obesidade (SOP), fogachos, secura vaginal e insônia – falência ovariana – podem auxiliar no diagnóstico fisiopatológico;

e) Abortamento, moléstia inflamatória pélvica aguda, miomas e pólipos endometriais, câncer de colo ou endométrio, coagulopatia, corpo estranho e hipotireoidismo são os principais diagnósticos diferenciais de SUD;

f) O tratamento cirúrgico é indicado a casos de sangramento abrupto refratário à medicação, anemias importantes e instabilidade hemodinâmica.

Qual é a **medicação** que apresenta a maior **eficácia** para o **tratamento** agudo do **sangramento uterino disfuncional**?

O sangramento uterino anormal pode apresentar diferentes causas. Quando existe sangramento uterino excessivo e são excluídas as causas anatômicas, denomina-se sangramento uterino disfuncional. É frequente em pacientes com ciclos anovulatórios.

A medicação que apresenta a melhor eficácia no tratamento do sangramento uterino disfuncional agudo é o ácido tranexâmico. Sua função é agir no sistema de fibrinólise.

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Aline Calixto

Jader Burtet

6

Quais são os **três critérios** diagnósticos da **SOP**?

6.1 DEFINIÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) compreende uma forma de hiperandrogenismo acompanhada por anovulação crônica. É conhecida, também, como síndrome de Stein-Leventhal, por causa dos dois autores que a descreveram, em 1935, notando a associação entre amenorreia, hirsutismo, obesidade e ovários policísticos. Outra denominação mais recente, usada por alguns centros de referência, é síndrome da anovulação hiperandrogênica. Além disso, cursa com aumento do risco de diabetes e doença cardiovascular.

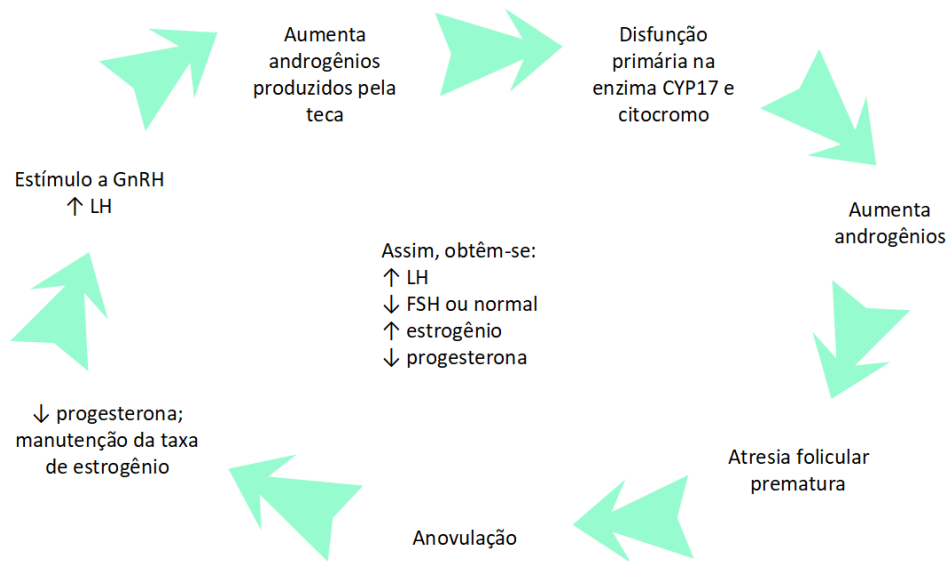
6.2 ETIOPATOGENIA

Sua etiopatogenia exata não está definida, mas é aceitável uma desordem no processo normal de maturação folicular e ovulação, passando basicamente pelos seguintes processos: disfunção na produção de androgênios, anovulação, hiperinsulinemia e obesidade.

Há uma disfunção primária na enzima CYP17 e no citocromo, com alteração na produção de androgênios, levando à atresia folicular prematura e anovulação. Portanto, não há pico na taxa de progesterona na fase lútea, mas há manutenção na produção estrogênica ovariana, culminando com alterações na produção de GnRH e aumento na produção de hormônio luteinizante (LH). O LH encontra-se aumentado em relação ao hormônio folículo-estimulante – FSH (relação > 2:1). Há aumento da produção androgênica pela hiperplasia das células tecais sob estímulo do LH. Os níveis relativamente baixos de FSH inibem a maturação folicular adequada e o fenômeno de dominância folicular, persistindo folículos em estágios iniciais da maturação e folículos atrésicos, o que forma o aspecto policístico.

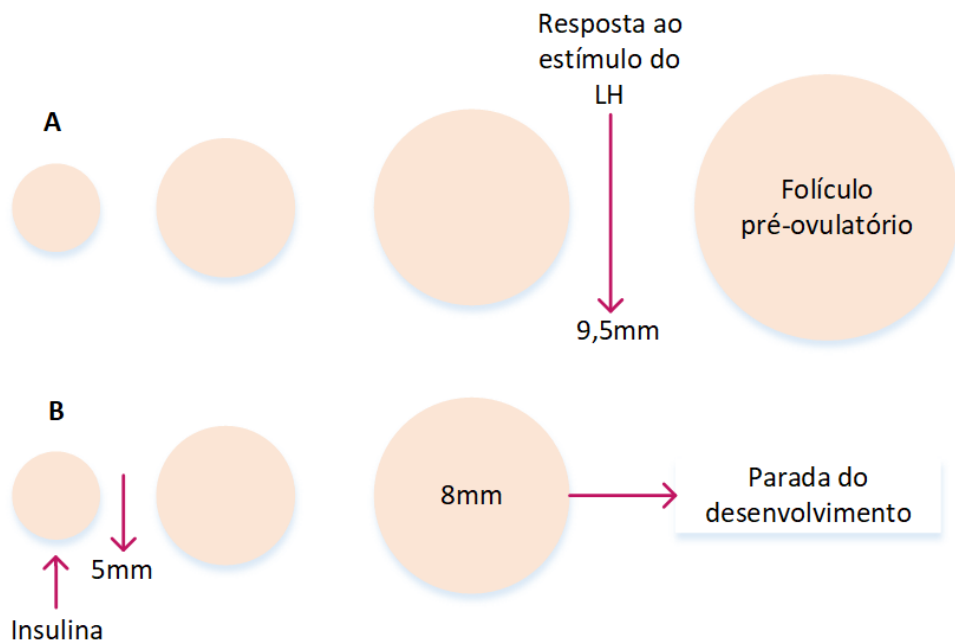
Com o estado hiperandrogênico, há diminuição da *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) e aumento dos esteroides sexuais livres. O estrogênio livre aumentado age na hipófise, estimulando a secreção ainda maior de LH, perpetuando o ciclo vicioso. A produção excessiva de androgênios e a sua conversão em estrogênios constituem o substrato fisiopatológico da anovulação crônica.

Figura 6.1 - Fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 6.2 - (A) Desenvolvimento folicular normal e (B) anovulação proposta em paciente devido à insulinemia



Fonte: Elaborado pelos autores.

O hirsutismo ocorre em 70% das pacientes com SOP, e sua manifestação depende da atividade cutânea da 5-alfarredutase. O diagnóstico pode ocorrer pela presença de sinais clínicos ou aumento androgênico em exames laboratoriais. O aumento anormal de androgênios leva a pelos na face, região cervical, tórax e abdome inferior, e a acne é intensamente causada pela DHT (diidrotestosterona). A distribuição de pelos é tipicamente masculina, com índice de Ferriman-Gallwey ≥ 8 . De 15 a 30% das mulheres com hirsutismo leve a moderado não apresentam alterações laboratoriais, sendo essa manifestação decorrente de hiperatividade da 5-alfarredutase na pele – transforma a testosterona em DHT, androgênio mais potente. Também se observam mulheres com sinais de hirsutismo e dosagens hormonais normais, podendo ser decorrentes da redução da SHBG com conseqüente aumento da fração livre de androgênio ou de aumento na sensibilidade do receptor. A redução na SHBG, por sua vez, aumenta a fração livre do androgênio e sua bioatividade nos receptores.

#IMPORTANTE

↑ atividade de 5-alfarredutase na pele + ↓ SHBG = hirsutismo sem aumento de androgênios totais séricos

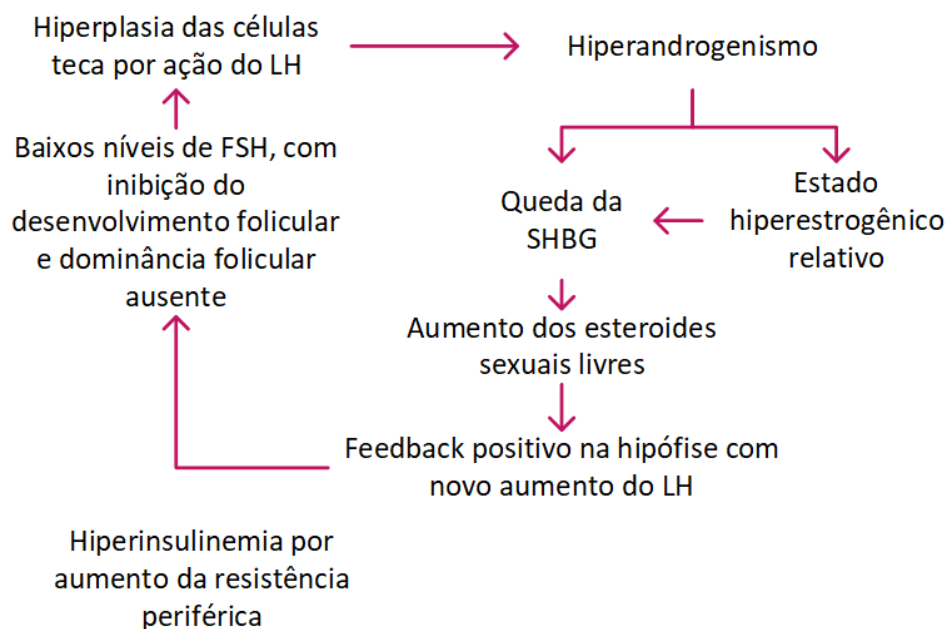
Vários mecanismos têm sido propostos para explicar esse desequilíbrio funcional. Atualmente, uma hipótese bastante defendida e aceita é a da hiperinsulinemia, por aumento da produção pancreática, diminuição da depuração hepática ou, principalmente, resistência dos tecidos periféricos à sua ação. No caso da síndrome, parece que a resistência periférica à ação da insulina – causada por diminuição dos receptores

para insulina ou mecanismo defeituoso pós-receptor – é a hipótese mais provável.

6.3 HIPERINSULINEMIA

A hiperinsulinemia determina o estado anovulatório por ação direta e sinérgica com o LH nos ovários e por diminuição da produção hepática da SHBG. Pacientes com essa condição apresentam maior risco de doenças cardiovasculares por alteração do metabolismo lipídico – aumento do colesterol LDL e triglicérides, e doenças tromboembólicas por estímulo à coagulação.

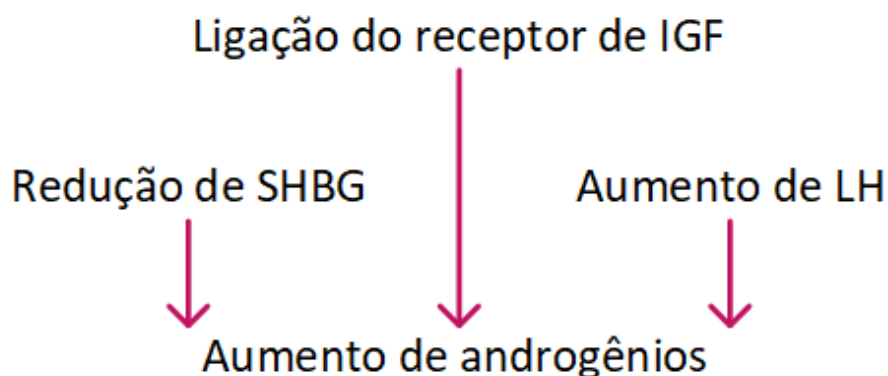
Figura 6.3 - Insulinemia



Legenda: LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio folículo estimulante; SHBG: *Sex Hormone-binding globulin*

Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 6.4 - Resumo da ação da hiperinsulinemia e aumento na produção de androgênios



Legenda: IGF: *insulin-like growth factor*; SHBG: *Sex hormone binding globulin*; LH: hormônio luteinizante

Fonte: Elaborado pelos autores.

Observam-se ainda, na obesidade, aumento na aromatização periférica, aumento na produção de insulina e redução na SHBG, culminando com elevada produção androgênica e maior fração de androgênios livres/biodisponíveis.

6.4 QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A síndrome dos ovários policísticos apresenta as seguintes características clínicas: menstruações infrequentes ou amenorreia (83%); infertilidade; obesidade; hirsutismo (50%); acne; acantose *nigricans*; alopecia androgênica.

A síndrome é a principal causa de infertilidade endócrina, responsável por cerca de 25% dos casos de infertilidade feminina. Além disso, é a principal doença endócrina da

mulher na menopausa, com prevalência de cerca de 8% nessa população.

Em 2004, o Consenso de Rotterdam estabeleceu critérios para definir a doença, normatizando condutas e determinando a necessidade de controlar as pacientes com a síndrome, visando à regularização das funções menstrual e ovulatória, ao controle do hirsutismo e de outros aspectos do hiperandrogenismo e à reversão da infertilidade. Além disso, esse controle permite a diminuição da resistência à insulina e seus riscos associados, como *diabetes mellitus* tipo 2, dislipidemias e doenças cardiovasculares.

Critérios do Consenso de Rotterdam, 2004: a presença de pelo menos dois dos critérios a seguir já define o diagnóstico, afastadas outras causas de anovulação hiperandrogênica:

1. Disfunção menstrual anovulatória – geralmente menstruações infrequentes e/ou amenorreia;
2. Sinais clínicos e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo;
3. USG pélvica transvaginal evidenciando 12 ou mais folículos de 2 a 9 mm em cada ovário e/ou aumento do volume ovariano superior a 10 cm³. O critério já é considerado positivo se houver uma ou ambas as características em apenas um dos ovários.

Observe que a ultrassonografia transvaginal comprovando o aspecto polimicrocístico do ovário não é mais imprescindível para o diagnóstico. Se a paciente apresentar a alteração menstrual característica e sinais de hirsutismo, já preencherá dois dos três critérios diagnósticos da síndrome, e a comprovação ultrassonográfica será desnecessária.

O diagnóstico diferencial da síndrome dos ovários policísticos deve ser feito com outras causas frequentes de hiperandrogenismo, como hiperplasia suprarrenal de início

tardio, neoplasia ovariana e de suprarrenal produtoras de androgênios, síndrome de Cushing e uso de androgênio exógeno.

6.4.1 Exames laboratoriais

1. Exclusão de diabetes e pré-diabetes: devem ser solicitados glicemia de jejum, TTG de 2 horas e hemoglobina glicada (Quadro 6.1): para diagnóstico de diabetes são necessários, pelo menos, dois testes alterados.

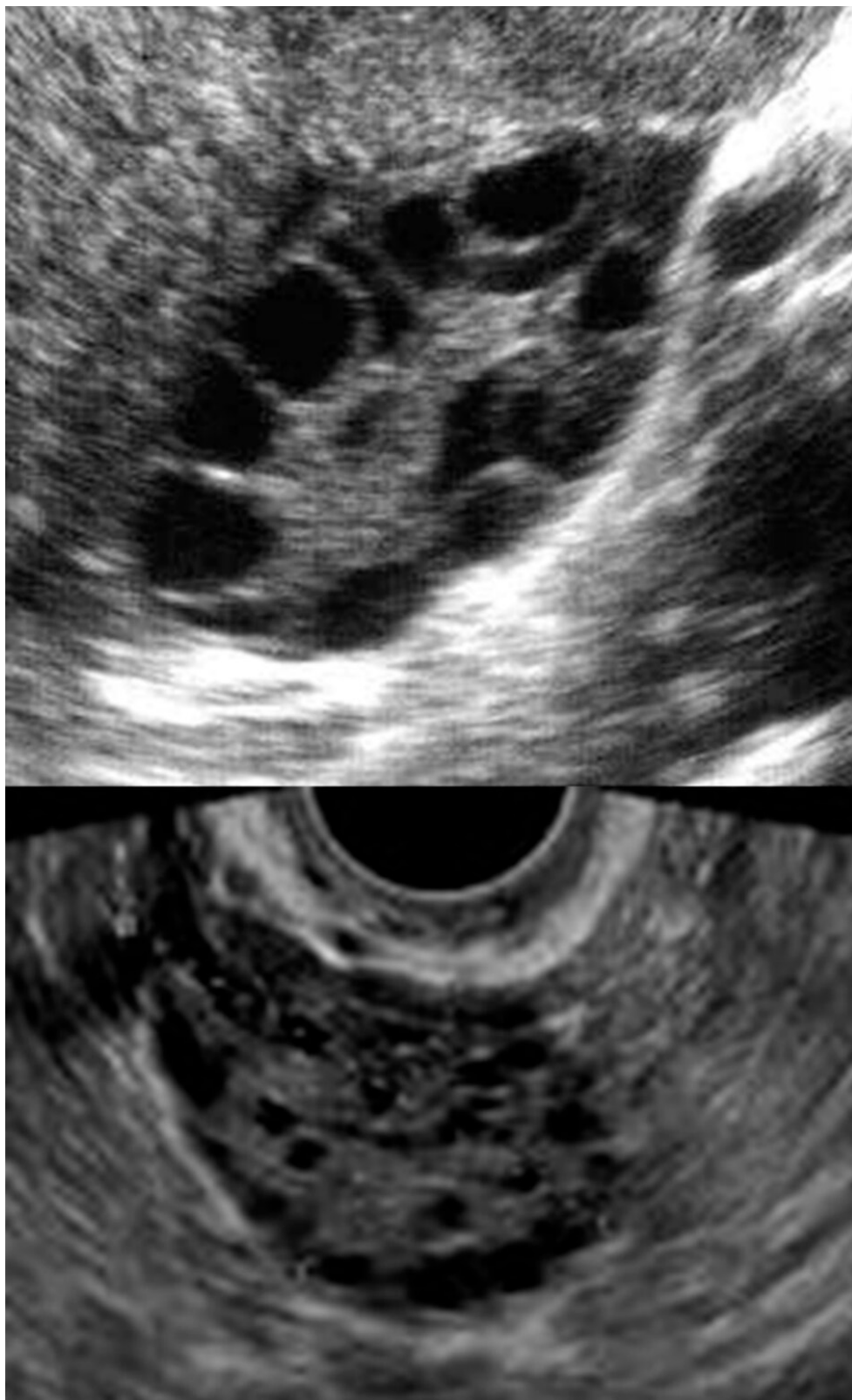
Quadro 6.1 - Testes de *diabetes mellitus*

	Normal	Pré-diabetes	<i>Diabetes mellitus</i>
Jejum	≤ 100 mg/dL	100 a 125 mg/Dl	≥ 126 mg/dL
TTG de 2 horas	≤ 140 mg/dL	140 a 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
HbA1c	≤ 5,6	5,7 a 6,4	≥ 6,5

2. Lipidograma completo e triglicérides: perfil lipídico, devido à associação de SOP à síndrome metabólica e dislipidemia.

3. USG transvaginal/pélvica – só indicada se houver apenas um dos outros dois critérios diagnósticos: 12 ou mais folículos de 2 a 9 mm em cada ovário e/ou aumento do volume ovariano superior a 10 cm³.

Figura 6.5 - Ovários policísticos à ultrassonografia



Quadro 6.2 - Critérios de síndrome metabólica

Qualquer conjunto de três a cinco critérios constitui diagnóstico de síndrome metabólica	Pontos de corte definidos
Circunferência abdominal aumentada*	≥ 102 cm para homens ≥ 88 cm para mulheres
Níveis de triglicérides elevados	≥ 150 mg/dL ou farmacoterapia para níveis de triglicérides elevados**
Níveis de HDL reduzidos	< 40 mg/dL para homens < 50 mg/dL para mulheres; ou Farmacoterapia para níveis de HDL reduzidos
PA elevada	PA sistólica ≥ 130 mmHg, PA diastólica ≥ 85 mmHg ou farmacoterapia para hipertensão
Níveis de glicose em jejum elevados	≥ 100 mg/dL ou farmacoterapia para níveis de glicose elevados

Legenda: PA: Pressão Arterial; HDL: lipoproteína de alta densidade. * As diretrizes para circunferência abdominal variam entre as populações, e países específicos devem ser utilizados. Os valores aqui apresentados referem-se aos dos Estados Unidos.

** Fibratos e ácido nicotínico são os fármacos mais empregados para triglicérides elevados e HDL reduzido. Presume-se que os pacientes tratados com esses agentes tenham níveis de triglicérides elevados e HDL baixo.

Fonte: *Ginecologia de Williams*, 2014.

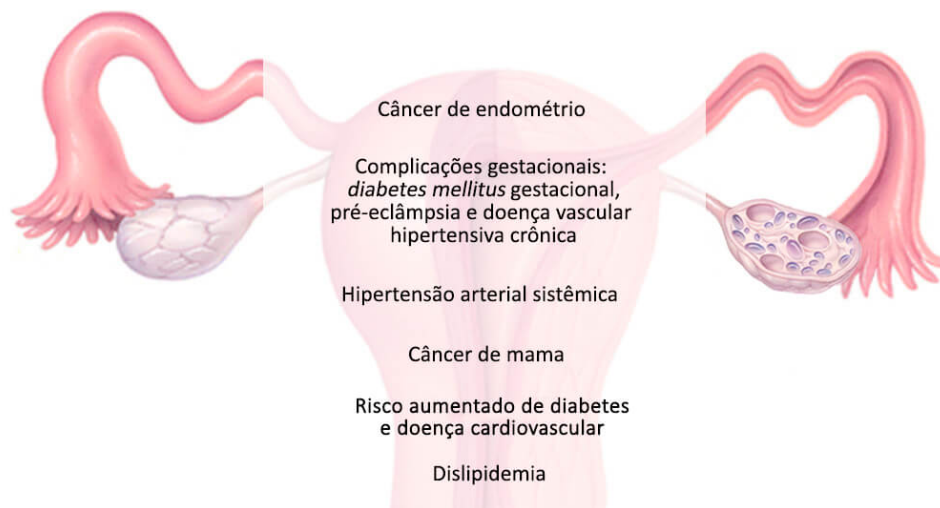
6.5 TRATAMENTO DAS SÍNDROMES HIPERANDROGÊNICAS

1. Deve-se sempre orientar perda de peso para aumentar SHBG, melhorando a resistência à insulina e diminuindo a conversão periférica dos androgênios;
2. Utilizam-se anticoncepcionais orais para supressão da função ovariana. Dá-se preferência àqueles com progestogênios com ação antiandrogênica, como acetato de ciproterona e drospirenona;
3. São drogas antiandrogênicas: espironolactona e finasterida;
4. São indutores da ovulação: citrato de clomifeno ou gonadotrofinas, usados em pacientes que desejam engravidar;
5. Recorre-se à cauterização laparoscópica dos ovários (microperfurações) e ressecção “em cunha” dos ovários – cirurgia de Thaler;
6. Tratamento estético para hirsutismo com diversas técnicas de depilação – além dos tratamentos mencionados das causas;
7. Tratamento estético para acne e acompanhamento dermatológico;
8. É importante lembrar que as pacientes apresentam incidência aumentada de hipertensão, dislipidemia, diabetes e doenças cardiovasculares, o que aponta para a importância de acompanhamento multiprofissional. Além disso, entre as pacientes sem tratamento, os estímulos estrogênico e hiperandrogênico sem oposição da progesterona aumentam os riscos de câncer de endométrio, mama e ovário.

Para as pacientes com indícios de aumento da resistência à insulina, deve-se indicar a metformina. A metformina é usada para diminuição da resistência à insulina e pode restaurar os ciclos ovulatórios. Esse medicamento é considerado excelente tratamento para pacientes com síndrome dos ovários policísticos.

6.6 COMPLICAÇÕES DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Figura 6.6 - Complicações relacionadas à síndrome dos ovários policísticos



Fonte: Acervo Medcel.

Quais são os **três critérios** diagnósticos da **SOP**?

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a patologia endocrinológica mais frequente em Ginecologia. Trata-se de um anovulação crônica com hiperandrogenismo associado. Os três critérios diagnósticos são: menstruações infrequentes e/ou amenorreia, hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e ultrassonografia transvaginal evidenciando aspecto ovariano polimicrocístico. Se a paciente tiver dois destes três critérios o diagnóstico pode ser firmado.

HIPERPRO- LACTINEMIA

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Aline Calixto

Jader Burtet



Quais os **níveis** séricos de **prolactina** para **suspeitar** de **tumor hipofisário**?

7.1 DEFINIÇÃO

A PRL é um hormônio polipeptídico secretado pela adeno-hipófise. Sua secreção é controlada por meio da constante inibição exercida pela dopamina. Há um fator estimulador da secreção de PRL, que é o TRH – fator liberador do hormônio tireotrófico. A ação da PRL difere na gestante e na não gestante. Durante a gestação, seus níveis crescem constantemente até o termo, mas não ocorre lactação, devido à inibição exercida pelos estrogênios nos receptores mamários de PRL. Quando ocorre a dequitação, saída da placenta, há a liberação da ação da PRL na mama, permitindo a lactação.

Na não gestante, a hiperprolactinemia pode inibir a secreção pulsátil do GnRH. Dessa forma, ocorre bloqueio do eixo do ciclo menstrual, e a paciente entra em hipogonadismo hipogonadotrófico.

7.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sinais e sintomas da hiperprolactinemia são:

1. **Galactorreia:** ação direta do aumento de PRL na mama;
2. **Amenorreia:** bloqueio do eixo;
3. **Infertilidade:** não ocorrência de ovulação;
4. **Distúrbios visuais:** se a etiologia for tumoral, há aumento da hipófise e compressão do quiasma óptico, levando a hemianopsia bitemporal. Pode ocorrer nos macroadenomas – tumores maiores, de 1 cm;
5. **Sinais de hipoestrogenismo;**
6. **Diminuição da libido.**

7.3 ETIOLOGIA

7.3.1 Uso de medicamentos

Medicamentos e fitoterápicos associados à hiperprolactinemia:

1. Antidepressivos ansiolíticos:
 - a) Alprazolam;
 - b) Buspirona;
 - c) Inibidores da monoaminoxidase;
 - d) Inibidores da receptação da serotonina.
2. Antidepressivos tricíclicos;
3. Metoclopramida;
4. Octreotida;
5. Sumatriptana;
6. Anti-hipertensivos:
 - a) Atenolol;
 - b) Metildopa;
 - c) Verapamil.
7. Ranitidina;
8. Hormonais:
 - a) Estrogênio + medroxiprogesterona;
 - b) Medroxiprogesterona injetável;

- c) Contraceptivo hormonal combinado.
9. Alguns fitoterápicos;
 10. Antipsicóticos;
 11. Clorpromazina;
 12. Reserpina;
 13. Ciclobenzaprina;
 14. Danazol;
 15. Domperidona;
 16. Isoniazida;
 17. Ácido valproico;
 18. Opioide;
 19. Haloperidol;
 20. Metoclopramida;
 21. Veraliprida;
 22. Alfametildopa;
 23. Estrogênios;
 24. Progestogênios;
 25. Opiáceos;
 26. TRH;
 27. Cocaína.

7.3.2 Tumores

No adenoma de hipófise – prolactinoma –, os microadenomas são tumores hipofisários menores, de 1 cm, e os macroadenomas, tumores de 1 cm ou mais. São tumores de comportamento benigno. Ambos podem ser secretores de PRL. Suspeita-se de adenomas quando a dosagem de PRL está acima de 100 ng/dL.

7.3.3 Alterações fisiológicas

Alterações fisiológicas do sono e do exercício físico, gravidez, lactação, situações de estresse, coito e manipulação mamária.

7.3.4 Doenças endócrinas

Hipotireoidismo, hiperplasia adrenal e insuficiência hepática.

7.3.5 Alterações da parede torácica

Mastectomia, herpes-zóster, mastoplastia e traumas, principalmente queimaduras.

7.4 DIAGNÓSTICO

A hipótese de hiperprolactinemia deve ser investigada sempre que a paciente apresenta queixa de alteração menstrual, principalmente se tende à oligomenorreia – menstruações infrequentes – ou mesmo amenorreia e, também, galactorreia e infertilidade. Inicia-se com anamnese completa, afastando-se outras possibilidades, como o uso de medicações e gestação atual. Devem-se, também, pesquisar doenças que possam explicar as manifestações apresentadas, como hipotireoidismo.

O roteiro diagnóstico compreende dosagem de PRL.

1. **Se PRL < 25 mg/mL:** normal;
2. **Se PRL > 100 mg/mL:** provável etiologia tumoral que deverá ser investigada mais profundamente com radiografia de sela túrcica, TC de crânio e RNM – melhor exame;
3. **Se PRL entre 25 e 100 mg/mL:** procurar causas diversas, desde uso de medicamentos ou hipotireoidismo.

7.5 TRATAMENTO

O tratamento está indicado para sintomáticas ou pacientes com tumor de hipófise de grande extensão – macroadenoma hipofisário. Já as pacientes com microadenomas de hipófise assintomáticos não têm indicação de tratamento, mas deve-se realizar acompanhamento clínico. Quando há indicação, o tratamento pode ser clínico, cirúrgico ou radioterápico:

- 1. Clínico:** o mais indicado inicialmente, com boa resposta terapêutica na maioria dos casos. As drogas mais utilizadas são a bromocriptina, com posologia diária e efeitos colaterais como tontura, cefaleia, náuseas, depressão, alucinações, hipotensão ortostática; e a cabergolina, com posologia semanal e menor incidência de efeitos colaterais;
- 2. Cirúrgico:** ressecção transesfenoidal seletiva, reservada aos casos de tumor de hipófise extenso – macroadenoma – refratário ao tratamento clínico, ou a pacientes com intolerância à medicação. Pode trazer complicações, como meningite, diabetes *insipidus*, fístulas líquóricas e pan-hipopituitarismo;
- 3. Radioterapia:** reservada aos casos de recidiva de tumores após ressecção cirúrgica, para tentar reduzir tumores irressecáveis refratários à medicação e para os casos de tumores mistos. Seus resultados são menos eficientes do que o tratamento cirúrgico, com resposta lenta e insatisfatória na maioria dos casos.

Comparação para o diagnóstico dos diversos transtornos menstruais e diagnósticos diferenciais:

- 1. Hipotireoidismo:** dosar TSH;
- 2. Hiperprolactinemia:** dosar PRL e pesquisar macroprolactinoma;
- 3. Hiperplasia adrenal congênita de início tardio:** dosar 17-hidroxiprogesterona;
- 4. Tumor ovariano/hipertecose:** dosar testosterona total;
- 5. Tumor de adrenal:** dosar S-DHEA;
- 6. Síndrome de Cushing:** dosar fração livre do cortisol urinário e teste da supressão do cortisol.

Quais os **níveis** séricos de **prolactina** para **suspeitar** de **tumor hipofisário**?

Hiperprolactinemia é uma condição clínica que cursa com elevação dos níveis de prolactina. Pode ser causada por gravidez/lactação, medicamentos, hipotireoidismo, estresse, exercício físico, anorexia ou tumores hipofisários. Quando a prolactina sérica for de 100 mg/mL ou mais deve-se excluir tumor hipofisário como causa da hiperprolactinemia.

CLIMATÉRIO

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Aline Calixto

Jader Burtet

8

Você sabe **por que** ocorre o **climatério**?

8.1 INTRODUÇÃO

O climatério pode ser compreendido como o período da vida da mulher em que há declínio acentuado e progressivo da função ovariana, que tende ao fim do patrimônio folicular e, com isso, da sua capacidade reprodutiva. Representa a passagem do período reprodutivo – menacma – ao não reprodutivo.

A síndrome do climatério corresponde ao conjunto de sinais e sintomas que podem acompanhar essa fase e que estão relacionados à queda da função ovariana, mas que nem sempre se manifestam.

Figura 8.1 - Climatério



Fonte: Elaborado pelos autores.

8.2 ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS A SEREM CONSIDERADAS PARA MELHOR COMPREENSÃO DOS EVENTOS

Há redução, por atresia, do número de folículos ovarianos durante toda a vida da mulher.

Na primeira fase do climatério, há folículos ovarianos envelhecidos/reduzidos que diminuem a produção de inibina, havendo aumento leve do hormônio folículo-estimulante (FSH). Esse aumento faz que as células da granulosa aumentem ligeiramente a produção de estradiol.

Na segunda fase do climatério, há número menor de folículos, reduzindo a capacidade e a qualidade dos ovários, secretando menos estradiol, levando aos sintomas progressivos de hipoestrogenismo; menos inibina, o que provoca a elevação maior do FSH, pois não há mais retrocontrole negativo na hipófise.

Na menopausa e na pós-menopausa, não há mais reserva folicular ovariana, levando à ausência de liberação de esteroides ovarianos; conseqüentemente, não há mais feedback negativo com hipotálamo e hipófise. Assim, há aumento das gonadotrofinas (FSH – 10 a 15 vezes – e hormônio luteinizante – LH –, 3 a 5 vezes), em comparação com a fase reprodutiva.

O hormônio antimülleriano é produzido pelas células da granulosa dos folículos primários e está intimamente relacionado com o número de folículos antrais precoces. Ao

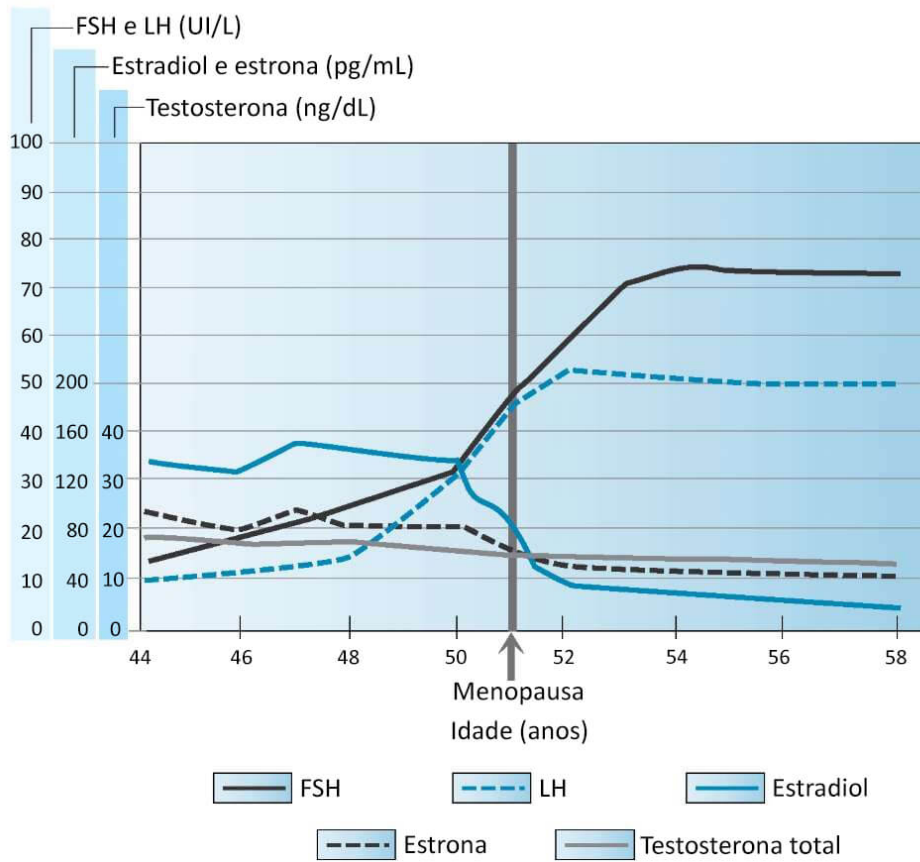
longo da transição menopáusicas, cai acentuada e progressivamente, sendo marcador de reserva ovariana.

A suprarrenal mantém praticamente sozinha a produção dos hormônios sexuais femininos após a menopausa. Entretanto, com o avanço da idade se observa queda progressiva nas taxas de sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA – produzido quase totalmente pelas suprarrenais) e deidroepiandrosterona (DHEA).

A SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*) tem sua produção hepática reduzida, com aumento das frações livre/biodisponível de estrogênio e testosterona.

Com a redução do número de folículos, ocorre também redução da produção dos androgênios androstenediona e testosterona pelas células da teca. Essa diminuição não é tão brusca quanto a produção de estradiol pelas células da granulosa (Figura 8.2).

Figura 8.2 - Variações hormonais no climatério



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Quadro 8.1 - Comportamento hormonal pós-menopausa

Hormônios	Comportamento pós-menopausa
Androstenediona	Redução em aproximadamente 50 a 60%, a maior parte produzida pela suprarrenal e, em pequena quantidade, pelos ovários pós-menopausa
SDHEA	Declínio marcante após a menopausa, em cerca de 70%
DHEA	Declínio marcante após a menopausa, em cerca de 70%
Testosterona total	Redução, pequena, em cerca de 15%
Testosterona livre/biodisponível	Redução na SHBG, com possível aumento leve nos androgênios livres
Estrona	Principal estrogênio produzido após a menopausa, originário da conversão periférica de androgênios (androstenediona) – produção extraglandular. Como essa conversão é proeminente no tecido adiposo, mulheres de maior Índice de Massa Corpórea (IMC) têm maiores taxas de estrona circulante e, conseqüentemente, maior risco de câncer de endométrio, porém menor risco de osteoporose
Estradiol	Redução importante na sua taxa sérica, com conversão periférica, em menor grau, de testosterona em estradiol – produção extraglandular
Relação androgênio-estrogênio	Elevada devido ao declínio mais marcante de estrogênio, com possível hirsutismo leve

Quadro 8.2 - Níveis hormonais pré e pós-menopausa

Hormônios	Pré-menopausa	Pós-menopausa
Estradiol	40 a 400 pg/mL	10 a 20 pg/mL
Estrona	30 a 200 pg/mL	30 a 70 pg/mL
Relação estradiol-estrona	> 1	< 1 – porque, comparativamente, o total de estrona reduz menos que o total de estradiol, devido à conversão periférica dos androgênios em estrona
FSH	5 a 10 UI/L – terceiro dia do ciclo	> 40 UI/L – 10 a 20 UI/L na transição para menopausa
Testosterona	20 a 80 pg/dL	15 a 70 pg/dL
Progesterona	0,5 a 20 ng/mL	0,5 ng/mL – média
Androstenediona	60 a 300 ng/dL	30 a 150 ng/dL

8.3 DEFINIÇÕES PERTINENTES

8.3.1 Menopausa

Trata-se da última menstruação espontânea da mulher, associada a amenorreia por 12 meses consecutivos. Em geral, ocorre por volta dos 51,5 anos, sendo precoce quando ocorre antes dos 40. É importante destacar que a menopausa é, portanto, um evento pontual, análogo à menarca, que é a primeira menstruação da vida da mulher.

O diagnóstico de menopausa é sempre feito retrospectivamente, uma vez que as irregularidades

menstruais são muito comuns nesse período. Muitas pacientes podem ficar longos períodos sem menstruar (6, 8, 11 meses) e voltar a apresentar sangramento. Para que se defina menopausa, é necessário 12 meses de amenorreia. Portanto, se uma paciente de 51 anos teve sua menstruação em maio, por exemplo, e até maio do próximo ano ficar em amenorreia, pode-se afirmar que houve menopausa aos 51. Porém, nesse momento do diagnóstico, essa paciente hipotética já terá 52; por isso, considera-se sempre que o diagnóstico é retrospectivo.

8.3.2 Pré-menopausa

Trata-se do período em que se iniciam os primeiros sintomas do climatério até a ocorrência da menopausa.

8.3.3 Pós-menopausa

Corresponde aos anos que se seguem à menopausa.

8.3.4 Menopausa ou falência ovariana precoce

Acontece quando a menopausa ocorre antes dos 40 anos. Sua suspeita é confirmada pela dosagem alta de FSH.

8.4 PROPEDÊUTICA

Não há necessidade de dosagem de FSH, LH e estrogênios a pacientes com idade considerada própria do climatério e com anamnese sugestiva, já que o resultado não traz mais informações relevantes. Só há indicação se há uma dúvida

diagnóstica ou em pacientes com menos de 40 anos – nas pacientes com falência ovariana precoce, é necessário documentar o diagnóstico com a dosagem de FSH. Segundo o Ministério da Saúde, a propedêutica nessa fase engloba quatro etapas:

1. Avaliação da síndrome climatérica;
2. Identificação e rastreamento de doenças crônicas: obesidade, hipertensão, diabetes, dislipidemia, doença cardiovascular e disfunção tireoidiana;
3. Rastreamento de câncer: mama, colo do útero e cólon;
4. Avaliação do risco para osteoporose.

8.4.1 Fatores de risco para menopausa precoce

Destacam-se os seguintes fatores de risco: doenças genéticas; tabagismo; quimioterapia; radioterapia pélvica; cirurgias ovarianas.

8.4.2 Avaliação da síndrome climatérica

No início da transição menopáusicas, os ciclos menstruais permanecem regulares, porém os intervalos entre eles podem ser alterados em 7 dias ou mais, em geral, com ciclos mais curtos, marcando o início de alguns ciclos anovulatórios. Entretanto, há, ainda, alguns ciclos ovulatórios, podendo ocorrer a concepção. No final desse período, com o avanço da falência ovariana, existem duas ou mais falhas na menstruação, com pelo menos um intervalo intermenstrual de 60 dias ou mais, devido a períodos mais longos de anovulação.

Os sinais e sintomas do climatério, menopausa e pós-menopausa devem ser questionados em uma anamnese completa e procurados em um exame físico minucioso, pois nem sempre a paciente sabe que as alterações sofridas estão relacionadas com o climatério. Os sintomas podem ser divididos em:

- 1. Agudos:** vasomotores – fogachos, sudorese e calafrios;
- 2. Crônicos ou tardios:** atrofia cutânea (queda de pelos e cabelos) e urogenital (ressecamento vaginal, dispareunia, prurido vulvar, polaciúria, disúria, urgência miccional, incontinência urinária), doença de Alzheimer, osteoporose e doença aterosclerótica;
- 3. Outros sintomas comuns:** palpitação, cefaleia, tontura, insônia, parestesia, diminuição da memória, humor depressivo, irritabilidade, diminuição da libido, mastalgia, dor óssea, artralgia, mialgia e irregularidade menstrual.

8.4.2.1 Sintomas vasomotores

Pela queda abrupta do nível estrogênico, percebemos os sintomas vasomotores como os mais característicos e os que mais levam a queixas. O fogacho é uma sensação súbita e transitória de calor que se inicia na região da cintura e se espalha pelo tórax, pescoço e face – caráter ascendente –, geralmente mais intensa e frequente à noite, e que pode ser acompanhada por sudorese e vermelhidão da pele na cabeça, no pescoço e no tórax. O mecanismo fisiopatológico básico envolvido nas ondas de calor parece estar relacionado com a disfunção térmica no hipotálamo; alguns autores defendem a teoria de que cada onda de calor corresponderia a um pulso de LH, além de ser precedida por aumento de noradrenalina no hipotálamo, determinando alterações na termorregulação com tendência à hipertermia. Outros autores sugerem que o

hipoestrogenismo provoca vasoespasmos, o que poderia alterar o eixo termorregulador.

A duração média dos sintomas vasomotores é de 5,2 anos para mulheres não usuárias de Terapia Hormonal (TH) e de 5,5 anos para aquelas submetidas à TH. Deve-se estar atento, ainda, às demais causas de flash de calor, como feocromocitoma, tumor carcinoide, leucemias, tumores pancreáticos e anomalias da tireoide.

8.4.2.2 Irregularidade menstrual

O sangramento uterino anormal é comum durante a fase de transição menopáusicas, podendo ocorrer em mais de 50% das mulheres. A irregularidade menstrual pode apresentar-se inicialmente como tendência ao encurtamento gradativo do intervalo – menstruações frequentes –, devido à maturação folicular acelerada – altos níveis de FSH – e consequente ovulação precoce – encurtamento da fase folicular. Após a fase inicial, passam a ocorrer ciclos anovulatórios, com menstruações infrequentes, em razão de persistência folicular longa. A produção irregular de estrogênios, associada à ausência de progesterona pela inexistência da fase lútea, pode provocar o aumento da duração e da intensidade do fluxo menstrual.

E o endométrio? Como o endométrio é responsivo às alterações hormonais, sofre alterações de acordo com a fase reprodutiva da mulher:

- 1. Fase inicial da transição menopáusicas:** o endométrio reflete ciclos ovulatórios;
- 2. Fase final da transição menopáusicas:** o endométrio reflete ciclos anovulatórios, com alterações proliferativas endometriais, como as hiperplasias endometriais;

3. Menopausa e pós-menopausa: endométrio atrófico – endométrio < 5 mm.

Essas mudanças no perfil endometrial são fundamentais para definir as causas prováveis de sangramento uterino anormal e a conduta.

8.4.2.3 Alterações cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte após a menopausa entre as mulheres no Brasil e nos Estados Unidos. O estrogênio protege os vasos sanguíneos da formação de placas ateroscleróticas, além de promover melhora do perfil lipídico e ter efeito vasodilatador. O estrogênio também tem ação redutora nos níveis de renina, enzima conversora de angiotensina, P-selectina e homocisteína. Por todos esses fatores, deve-se dar especial atenção a alterações cardiovasculares na menopausa.

O preditor mais forte de doença coronariana em mulheres é o HDL baixo (< 50 mg/dL). Além disso, o aumento na obesidade centrípeta e a síndrome metabólica são outros fatores de risco para doença coronariana e estão relacionados ao aumento na relação androgênio-estrogênio que ocorre nas mulheres em transição menopáusicas. Entretanto, o ganho de peso na menopausa não é um efeito das alterações hormonais, e sim da dieta, do exercício e do envelhecimento. Por fim, mulheres com falha ovariana prematura estão sob risco aumentado de doença cardiovascular.

São fatores que contribuem para o risco de doença cardiovascular:

1. Idade > 45 anos;
2. Dislipidemia;

3. Hipertensão arterial sistêmica;
4. *Diabetes mellitus*;
5. Tabagismo;
6. Sedentarismo.

8.4.2.4 Fatores agravantes do risco cardiovascular

De acordo com o *Manual de Ginecologia e Obstetrícia – SOGIMIG (2012)*, os fatores agravantes do risco cardiovascular são:

1. História familiar de doença coronariana prematura – parente de primeiro grau do sexo masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos;
2. Síndrome metabólica;
3. Micro ou macroalbuminúria;
4. Insuficiência renal crônica;
5. Exame complementar com evidência de doença aterosclerótica subclínica;
6. Proteína C reativa > 3 mg/dL – na ausência de etiologia não aterosclerótica;
7. Exame complementar com evidência de doença aterosclerótica subclínica – escore de cálcio > 100 ou percentil 75 para idade ou sexo, espessamento da carótida máximo >1 mm, índice tornozelo-braço < 1,9.

8.4.2.5 Osteopenia e osteoporose

A osteoporose deve ser avaliada com frequência nessa fase, assim como os fatores de risco e as medidas preventivas.

Pela privação estrogênica, há o favorecimento da reabsorção óssea em detrimento da formação, já que os estrogênios, quando em níveis normais, sabidamente inibem tal reabsorção. Na pós-menopausa, nota-se elevação do cálcio sérico e da sua excreção urinária, além de aumento da

concentração plasmática de fósforo e hidroxiprolina, que refletem o aumento do *turnover* de massa óssea. Isso culmina com perda óssea progressiva, que pode ser percebida com acompanhamento por densitometrias ósseas sucessivas. As fraturas mais comuns nessa época são dos corpos vertebrais, do rádio distal e do colo femoral.

A osteoporose é conhecida como doença silenciosa, já que as primeiras manifestações ocorrem após 30 a 40% de perda óssea. As fraturas decorrentes mais comuns são as de quadril, punho, corpos vertebrais e fêmur. O médico que acompanha a paciente nessa fase da vida deve identificar o risco e prevenir ou diminuir os efeitos deletérios do hipostrogenismo sobre a massa óssea.

Os fatores de risco para osteoporose são:

1. Idade;
2. História familiar;
3. Tamanho dos ossos;
4. Raça branca;
5. Dieta;
6. Atividade física;
7. Álcool;
8. Tabagismo;
9. Algumas neoplasias;
10. IMC baixo e anorexia nervosa;
11. Sedentarismo.

Observação: algumas condições são fatores de risco para osteoporose, como mieloma múltiplo, hiperparatireoidismo, osteomalácia, doenças reumatológicas, gastrectomia e anemia perniciosa.

Medicamentos que podem causar osteoporose:

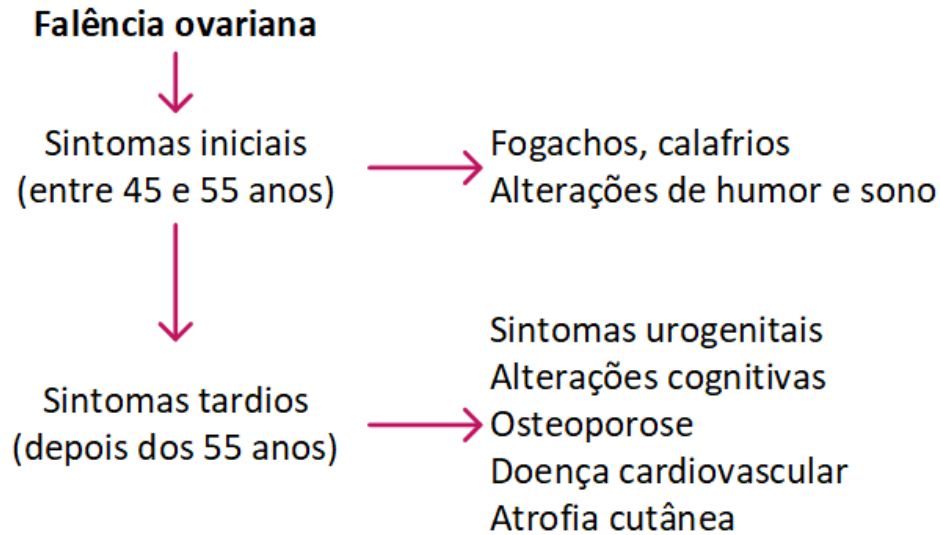
1. Medicamentos com risco bem definido:

- a) Corticoide;
- b) Anticonvulsivante – principalmente a fenitoína e o fenobarbital;
- c) Heparina, principalmente a não fracionada, e anticoagulantes cumarínicos;
- d) Micofenolato;
- e) Tacrolimo;
- f) Ciclosporina;
- g) Tiroxina;
- h) Medroxiprogesterona de depósito;
- i) Tamoxifeno;
- j) Inibidores da aromatase nas mulheres na pós-menopausa;
- k) Agonista de GnRH;
- l) Pioglitazona e rosiglitazona.

2. Medicamentos com risco possível:

- a) Lítio;
- b) Antipsicótico;
- c) Inibidores seletivos da recaptação de serotonina;
- d) Topiramato;
- e) Inibidores da bomba de prótons.

Figura 8.3 - Principais sintomas da menopausa



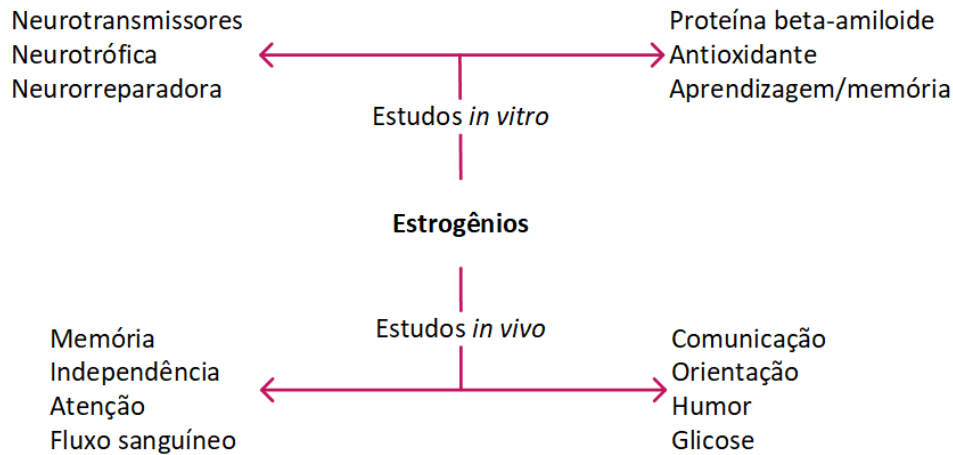
Fonte: Elaborado pelos autores.

8.4.2.6 Alterações no sistema nervoso central e psicogênicas

A queda dos níveis de estrogênios tem efeito significativo sobre o sistema nervoso central, como dificuldade de concentração, diminuição da cognição e perda de memória recente, aumentando o risco de doença de Alzheimer.

Alterações psicogênicas relacionadas ao climatério incluem diminuição da autoestima, irritabilidade, labilidade afetiva, sintomas depressivos, dificuldades sexuais e insônia. Tais queixas, assim como a diminuição do desejo sexual, rejeição do parceiro e outras relacionadas à sexualidade, são comuns nesse período e não devem ser entendidas e abordadas apenas como decorrentes das mudanças biológicas – hormonais – no período do climatério; deve-se realizar abordagem ampliada da mulher, sua família e rede social, incluindo aspectos biopsicossociais.

Figura 8.4 - Ações dos estrogênios



Fonte: Elaborado pelos autores.

8.4.3 Identificação e rastreamento de doenças endocrinológicas

As portadoras de insuficiência coronariana prévia, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, tabagismo, obesidade, ou com antecedente de doença cerebrovascular ou vascular periférica, apresentam risco potencial de desenvolvimento ou de piora da doença cardiovascular. O médico deve estar atento às doenças cardiovasculares, diabetes, doença tireoidiana e osteoporose.

8.4.3.1 Avaliação do risco para osteoporose

Têm maior risco de osteoporose pacientes com baixa estatura, menor peso, etnia ocidental, antecedente familiar de osteoporose, ingestão excessiva de álcool ou de cafeína, tabagismo, sedentarismo, uso de medicação anticonvulsivante e antiácida e de hormônios tireoidianos, além de portarem outros agravos sistêmicos, como insuficiência renal crônica, diabetes, síndrome de má

absorção intestinal, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, gastrectomia e anastomoses intestinais.

O melhor método diagnóstico de osteoporose é a densitometria óssea de coluna vertebral e fêmur. Os resultados são comparados com a curva de distribuição da população normal de mesma idade e de adultos jovens e expressos em escore T – desvio-padrão em que a massa óssea medida em determinado indivíduo difere da média da massa óssea de um indivíduo jovem.

Quadro 8.3 - Diagnóstico de osteoporose/osteopenia na densitometria óssea

Valores de escore T (em desvios-padrão)	Diagnóstico
> -1	Normal
Entre -1 e -2,5	Osteopenia
≤ -2,5	Osteoporose

A radiografia simples da coluna dorsal e lombar pode detectar osteoporose na fase tardia, com perda de 30 a 40% de massa óssea. Os principais sinais radiológicos são redução da densidade óssea, acentuação das corticais dos corpos vertebrais e alterações das formas dos corpos vertebrais.

Quem deve fazer densitometria óssea, segundo o Ministério da Saúde:

1. Mulheres ≥ 65 anos;
2. Homens ≥ 70 anos;
3. Mulheres após a ocorrência da menopausa se:
 - a) IMC < 21 kg/m²;
 - b) Fratura óssea prévia – após os 50 anos;

- c) Anormalidades vertebrais radiológicas;
- d) Artrite reumatoide;
- e) Uso de corticosteroide por 3 meses ou mais – 5 mg/d de prednisona ou mais.

8.4.4 Rastreamento de câncer

Os sítios dos principais tumores malignos que acometem essa faixa etária são mama, colo e corpo do útero, ovários e cólon.

8.4.4.1 Mama

Realiza-se rastreamento por meio de mamografia (MMG) periódica, que deve ser solicitada a cada 2 anos entre 50 e 69 anos, segundo as diretrizes do Ministério da Saúde.

A ultrassonografia (USG) de mama é realizada de forma complementar à MMG em situações específicas, como mamas densas e diferenciação entre lesões císticas e sólidas, não sendo utilizada como método de rastreio de câncer de mama. O Ministério da Saúde desencoraja o ensino do autoexame de mama no rastreamento.

O Ministério da Saúde alterou as diretrizes para o rastreamento do câncer de mama em 2015 e o manteve no protocolo de Atenção Básica à Saúde da Mulher de 2016: a recomendação oficial é início aos 50 anos, com um exame a cada 2 anos até os 69 anos.

8.4.4.2 Colo do útero

Promove-se rastreamento pelo exame citopatológico do colo uterino periódico, que pode ser complementado por colposcopia com biópsia dirigida quando necessário. Em caso

de atrofia importante, deve-se utilizar estrogoterapia tópica previamente à coleta, para evitar desconforto excessivo e comprometimento da qualidade do exame.

1. Qual é o intervalo de coleta do colpocitopatológico? Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual, e, se ambos os resultados forem negativos, os próximos deverão ser realizados a cada 3 anos;

2. Qual é a idade de avaliar a suspensão da coleta do colpocitopatológico? Segundo as diretrizes do Ministério da Saúde, a idade é de 64 anos;

3. Quando se deve suspender o colpocitopatológico em mulheres acima de 64 anos, de acordo com o Ministério da Saúde?

a) Para mulheres sem história prévia de doença neoplásica pré-invasiva + dois exames ou mais negativos consecutivos nos últimos 5 anos;

b) Mulheres com mais de 64 anos e que nunca se submeteram ao exame citopatológico devem fazer dois exames com intervalo de 1 a 3 anos. Caso ambos os exames sejam negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais.

8.4.4.3 Corpo uterino

A pesquisa pode ser realizada por USG transvaginal (USGTV). Na USGTV, utiliza-se a medida do eco endometrial, < 5 mm na pós-menopausa e < 8 mm em caso de terapia hormonal. Valores maiores indicam prosseguimento da investigação, geralmente por meio de histeroscopia. O rastreamento não tem eficácia na redução da mortalidade. Por isso, o Ministério da Saúde recomenda USGTV apenas em caso de sangramento uterino anormal para a avaliação de lesões endometriais/corpo uterino, e não de rotina a todas as mulheres climatéricas.

Quadro 8.4 - Ultrassonografia transvaginal, método de imagem de escolha para investigação diagnóstica de sangramento uterino anormal

Estágio reprodutivo da mulher	Resultado da ultrassonografia transvaginal	Consulta
Pós-menopausa	Endométrio < 5 mm sem TH	Sem biópsia de endométrio
	Endométrio ≥ 5 mm sem TH	Biópsia de endométrio
	Endométrio > 8 mm com TH	Biópsia de endométrio
Perimenopausa	Endométrio < 5 mm	Sem biópsia de endométrio
	Endométrio 5 a 12 mm	Sem biópsia de endométrio
	Endométrio 5 a 12 mm + exposição de longa duração a estrogênio sem oposição da progesterona - anovulação	Biópsia de endométrio
	Endométrio > 12 mm	Biópsia de endométrio

A biópsia de endométrio pode ser feita por histeroscopia, curetagem diagnóstica – sucção ou cureta – ou trocarte plástico de Pipelle. O sangramento pós-menopáusico sempre deve ser cuidadosamente avaliado. A principal causa de sangramento na pós-menopausa é a atrofia de endométrio. A hiperplasia endometrial e o carcinoma de endométrio são mais comuns na fase de transição menopáusica por ciclos anovulatórios.

Outras causas de sangramento uterino anormal na transição menopáusicas e na pós-menopausa:

1. Transição menopáusicas:

- a) Anovulação – mais comum;
- b) Gestação;
- c) Pólipo endometrial;
- d) Hiperplasia endometrial;
- e) Câncer de endométrio;
- f) Miomatose uterina – volumosa ou submucosa;
- g) Infecções;
- h) Lesões de colo;
- i) Alterações de tireoide;
- j) Sangramento de escape com o uso de hormônios exógenos.

2. Pós-menopausa:

- a) Atrofia de endométrio – mais comum;
- b) Atrofia vaginal;
- c) Hiperplasia de endométrio (15%);
- d) Pólipo endometrial (3%);
- e) TH;
- f) Infecções;
- g) Lesões de colo;
- h) Câncer de endométrio.

8.4.4.4 Ovários

O rastreamento também não é recomendado pelo Ministério da Saúde. O volume médio dos ovários reduz de 8 a 9 cm³, na menacma, para 2 a 3 cm³ alguns anos após a menopausa. Alguns autores defendem a USGTV periódica avaliando os anexos, enquanto outros aconselham seguir também com marcadores tumorais – CA-125, antígeno carcinoembrionário, alfafetoproteína. Porém, tais métodos não são eficazes e apresentam pouco impacto na prevenção secundária. Por isso, não está indicada USGTV de rotina para

rastreamento de câncer de ovário em mulheres assintomáticas.

8.4.4.5 Cólon

Não se trata de um tumor ginecológico, mas, por sua alta prevalência, também deve ser objeto de rastreamento. Sugere-se a Pesquisa de Sangue Oculto (PSO) nas fezes anualmente a partir dos 50 anos e, em casos positivos, colonoscopia. Alguns autores recomendam associar PSO anual à colonoscopia a cada 5 anos, pela sua maior sensibilidade.

8.5 ROTINA PROPEDÊUTICA BÁSICA

A pressão arterial, o peso e a circunferência abdominal devem ser aferidos em todas as consultas.

Exames laboratoriais não são obrigatórios, mas devem ser considerados em pacientes com comorbidades e quando se deseja escolher a via de administração da TH.

8.5.1 Exames subsidiários na avaliação da paciente no climatério

1. Glicemia de jejum;
2. Lipidograma;
3. Colpocitopatológico – se faixa etária compatível;
4. MMG a cada 2 anos – se faixa etária compatível;
5. USGTV, somente se houver sangramento uterino anormal. Não indicada como rastreamento.

São fundamentais as orientações dietéticas e com relação aos hábitos de vida.

Quadro 8.5 - Lipidograma normal/desejável

Colesterol total	< 200 mg/dL
Colesterol HDL	> 50 mg/dL
Colesterol LDL	< 100 mg/dL – sem fatores de risco cardiovascular < 130 mg/Dl
Colesterol VLDL	< 30 mg/dL
Triglicérides	< 150 mg/dL

Intervalo das consultas, segundo o Ministério da Saúde:

1. Avaliação inicial:

- a) História clínica e exame físico;
- b) Atenção às comorbidades;
- c) Exame de mama;
- d) Pressão arterial;
- e) MMG se 50 anos ou mais;
- f) Citopatológico do colo uterino se paciente até 64 anos e último exame há 3 anos ou mais;
- g) USGTV, em caso de sangramento uterino anormal;
- h) Avaliação de glicemia e lipidograma.

2. De 2 a 3 meses:

- a) Reavaliação da adesão ao tratamento e dos efeitos adversos;
- b) Observação de padrão de sangramento menstrual;
- c) Aferição da pressão arterial e do peso.

3. 6 meses:

- a) Reavaliação da adesão ao tratamento e dos efeitos adversos;
- b) Observação do padrão de sangramento menstrual;

- c) Aferição da pressão arterial e do peso;
- d) Repetição dos exames laboratoriais, conforme a necessidade da paciente.

4. Anual:

- a) Observação do padrão de sangramento menstrual;
- b) Aferição da pressão arterial e do peso;
- c) Repetição dos exames laboratoriais, conforme a necessidade da paciente.

No caso de alterações nos exames solicitados, a investigação deve ser complementada.

8.6 TRATAMENTO

O tratamento visa à remissão dos principais sintomas referidos, além da prevenção de eventos mórbidos e da melhora da qualidade de vida.

8.6.1 Orientações dietéticas

A cada década, ocorre redução em cerca de 25% das necessidades energéticas. Além disso, na pós-menopausa, as alterações hormonais levam à perda de massa muscular e óssea. Com tudo isso, há aumento do risco de obesidade e doenças associadas, como dislipidemia, diabetes e doenças cardiovasculares. Assim, o controle de peso faz parte da rotina de atendimento no climatério, assim como as orientações dietéticas e com relação aos hábitos de vida.

Deve-se estimular o consumo de vegetais verdes, frutas, leite desnatado, queijos brancos, carnes mais magras e aves sem pele. Ainda nesse sentido, deve-se incentivar a exposição solar, sem fotoproteção, por pelo menos 15 minutos, diariamente, antes das 10 ou após as 16 horas. A

suplementação de cálcio e vitamina D só estará recomendada se não houver aporte dietético e/ou exposição solar:

1. Cálcio: 1.000 a 1.500 mg/d. Fontes: derivados de leite, folhas verdes, sardinha. Evitar alimentos que diminuam a sua absorção, como cafeína, bebidas alcoólicas, refrigerantes, excesso de proteínas, fibras e sódio. Os suplementos de cálcio devem ser administrados após as refeições. Náusea, dispepsia e constipação intestinal são os principais efeitos colaterais;

2. Vitamina D: de 800 a 1.000 UI/d. Fontes: derivados do leite, margarinas, óleos de peixe. Pode ser de origem vegetal (D2 – ergocalciferol) ou animal (D3 – colecalciferol). Seu papel na forma biologicamente ativa, após a primeira conversão hepática em 25-hidroxivitamina D e a segunda conversão renal em 1,25-diidroxivitamina D, é incrementar a absorção intestinal de cálcio entre 30 e 40%, e a de fósforo, em 80%.

8.6.2 Orientações com relação aos hábitos de vida

1. Bebidas alcoólicas – fator de risco para osteoporose: diminuir o consumo e evitar o abuso;

2. Tabagismo – fator de risco para infarto, por aumento do colesterol LDL e da agregação plaquetária, e para osteoporose: diminuir ou, preferencialmente, cessar;

3. Atividade física: reduz o risco de doenças crônicas, câncer de cólon e osteoporose. Além disso, o fortalecimento da massa muscular melhora a coordenação, o equilíbrio e a resistência, reduzindo o risco de quedas e fraturas. As mais indicadas são caminhadas, natação e hidroginástica – as primeiras devem ser de, no mínimo, 30 a 45 minutos, sem interrupções, de cinco a sete vezes por semana. É importante lembrar que alguns estudos sugerem que as caminhadas não estimulam a mineralização óssea, sendo os exercícios com resistência – musculação – mais eficazes nesse quesito.

8.6.3 Terapia hormonal

Em 2002, nos Estados Unidos, foi publicado o maior estudo prospectivo sobre Terapia Hormonal (TH) do mundo. O WHI (Women's Health Initiative) apontou aumento da incidência de câncer de mama nas usuárias de TH e aumento dos eventos cardiovasculares. Há uma série de vieses, principalmente a faixa etária avaliada – média superior a 60 anos –, o tempo de início da TH pós-menopausa e características próprias prévias, como IMC, pressão arterial etc. Mesmo assim, após a publicação do estudo, ocorreu uma mudança nas indicações do tratamento, que ficaram restritas aos sintomas vasomotores, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida.

De acordo com o Consenso Brasileiro da FEBRASGO 2014, as indicações para TH sistêmica são:

1. O tratamento com TH deve ser iniciado apenas em mulheres com menos de 60 anos e com menos de 10 anos de menopausa. Deve-se optar pela menor dose efetiva e pelo menor período de tempo necessário. Sempre avaliar se há contraindicações à TH. O tratamento deve ser individualizado;
2. O tratamento dos sintomas vasomotores intensos e moderados permanece como indicação primária da TH e é o mais efetivo para esse sintoma;
3. A TH ou o estrogênio local podem melhorar a satisfação sexual devido à redução da dispareunia e ao aumento da lubrificação vaginal. A TH com tibolona ou estrogênio associado a metiltestosterona sistêmica apresenta melhora na função sexual – desejo e orgasmo;
4. A TH é eficaz na prevenção de perda óssea associada à menopausa. Com a descontinuação do tratamento, o efeito protetor regride rapidamente. A TH é efetiva e apropriada para prevenir fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa;

5. A TH melhora a qualidade de vida da paciente sintomática, visto que alivia sintomas de desordem do sono, humor e função sexual;
6. Os sintomas urogenitais respondem à TH sistêmica. Entretanto, se o objetivo for apenas tratá-los, deve-se optar pelo estrogênio vaginal, que ajuda na falta de lubrificação e dispareunia, cursando com menos efeitos colaterais. O estrogênio vaginal pode, ainda, apresentar benefícios sobre os sintomas de urgência urinária, bexiga hiperativa e redução de infecção do trato urinário.

Para o tratamento das demais condições, devem ser usadas medicações específicas, como as estatinas para hipercolesterolemia, alendronato ou risedronato para osteoporose e antidepressivos para transtornos do humor. Conforme discutido, há diversos benefícios na melhoria da qualidade de vida da mulher.

Os esquemas de TH podem ser cíclicos ou contínuos. Nos primeiros, a paciente continua a menstruar. Esses esquemas são preferidos na pré-menopausa quando há irregularidade menstrual. Os esquemas contínuos são indicados principalmente após a menopausa, ou em mulheres que tenham miomas, endometriose ou não desejam menstruar.

A via de administração pode ser oral, transdérmica, intramuscular, intrauterina, intranasal e vaginal. Dá-se sempre preferência aos estrogênios naturais, com menor potencial de desencadear fenômenos tromboembólicos e de alterar o perfil lipídico – estrogênios equinos conjugados, 17-betaestradiol, estrona, valerato de estradiol e benzoato de estradiol –; são o tratamento de escolha para sintomas vasomotores.

A via vaginal está indicada quando os sintomas são exclusivamente de atrofia urogenital. Os cremes vaginais de

estrogênio têm a vantagem de apresentar muito pouco ou quase nenhum efeito sistêmico.

Quadro 8.6 - Principais estrogênios utilizados na terapia hormonal

Valerato de estradiol	1 a 2 mg/d
Estradiol micronizado	1 a 2 mg/d
Estrogênios conjugados	0,3 a 0,625 mg/d
Estradiol gel transdérmico	0,5 a 1,5 mg/d
Estradiol adesivo	25 a 50 µg/d
Estrogênios conjugados Creme vaginal	0,3 a 0,625 mg/d 2 a 3 x/sem
Estriol creme vaginal	1 a 2 mg/d 2 a 3 x/sem
Promestrieno	10 mg/d 2 a 3 x/sem

Paciente hysterectomizada não precisa de progestogênio na terapia hormonal. O estrogênio é que reduz sintomas e riscos cardiovasculares e de osteoporose. O progestogênio apenas protege o endométrio de hiperplasia endometrial e possível câncer de endométrio.

O que definitivamente se torna resolutivo para a sintomatologia da paciente é a reposição estrogênica. A reposição de progesterona não é eficaz em reduzir nenhum dos sintomas associados ao climatério. Todavia, é preciso lembrar-se de que o estrogênio tem efeito proliferativo sobre o endométrio. Se ele for prescrito isoladamente, pode levar a hiperplasia ou câncer de endométrio. Portanto, é fundamental

a prescrição de um progestogênio em associação ao estrogênio, uma vez que a progesterona tem efeito antiproliferativo sobre o endométrio. Quando a paciente apresenta útero funcional, é fundamental a associação de progestogênios em esquema contínuo ou intermitente para a proteção endometrial.

Para histerectomizadas, preconiza-se TH com estrogênios exclusivos. A função da progesterona nos esquemas de TH é exclusivamente evitar a hiperplasia ou mesmo o câncer do endométrio. Pode ser ofertada de maneira contínua ou cíclica – de 10 a 14 dias por mês.

Quadro 8.7 - Principais progestogênios utilizados na terapia hormonal

Acetato de medroxiprogesterona	2,5 a 10 mg/d, dependendo do esquema
Acetato de noretisterona	1 a 2,5 mg/d
Acetato de ciproterona	1 a 2 mg/d
Drospirenona	1 a 2 mg/d
Acetato de noretisterona adesivo	0,15 a 0,25 mg/d
Levonorgestrel	0,25 mg/d cíclico
Progesterona gel	20 a 90 mg/d

8.6.3.1 Contraindicações e riscos à terapia de reposição hormonal

1. Ministério da Saúde, 2016:

a) Absolutas:

- Câncer de mama;
- Câncer de endométrio;
- Doença hepática grave;
- Sangramento genital não esclarecido;
- História de tromboembolismo agudo e recorrente;
- Porfiria.

b) Relativas:

- Hipertensão arterial não controlada;
- *Diabetes mellitus* não controlado;
- Endometriose;
- Miomatose uterina.

2. FEBRASGO, 2014:

a) Absolutas:

- Lesão precursora de câncer de mama;
- Câncer de mama;
- Câncer de endométrio;
- Doença hepática descompensada;
- Sangramento vaginal de causa desconhecida;
- Doença tromboembólica e trombótica;
- Porfiria.

b) Relativas:

- Doença coronariana e cerebrovascular;
- Lúpus eritematoso sistêmico;
- Meningioma – apenas para o progestogênio.

Contraindicações absolutas à terapia hormonal, segundo a European Menopause and Andropause Society:

1. Sangramento vaginal de origem desconhecida;
2. Doença hepática aguda ou crônica;
3. Trombose venosa profunda aguda;
4. Tromboembolismo agudo;

5. Câncer de mama, lesão suspeita ou hiperplasia ductal atípica;
6. Câncer de endométrio – relativo;
7. Alterações congênitas do metabolismo lipídico
8. Doença isquêmica cerebral ou cardíaca recente;
9. Hipertensão arterial grave sem controle.

Pacientes hysterectomizadas devem usar estrogênio exclusivo. Entretanto, é preciso lembrar que pacientes com história de endometriose tendem a refazer os focos desta, caso usem terapia hormonal com estrogênio exclusivo. Portanto, em pacientes com história de endometriose, mesmo que hysterectomizadas, deve-se iniciar terapia hormonal combinada contínua; essa é a exceção à regra dessa terapia.

Quanto aos riscos e benefícios da administração da TH:

- 1. Risco cardiovascular:** observam-se benefícios quando a TH é iniciada precocemente, na transição menopausal ou nos primeiros anos de pós-menopausa – janela de oportunidade. Há aumento do risco cardiovascular em mulheres com muitos anos de menopausa. Não se deve administrar TH em mulheres saudáveis e assintomáticas, a fim de reduzir o risco cardiovascular. A TH realizada em pacientes com doença cardiovascular prévia aumentou o risco de novos eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso;
- 2. Colesterol:** os estrogênios administrados por via oral ou não oral parecem reduzir os níveis de colesterol total e colesterol LDL e aumentar os níveis de HDL e triglicérides;
- 3. Hipertensão:** estrogênios endógenos e exógenos podem estimular a síntese hepática de angiotensina, com aumento da aldosterona e conseqüente retenção de sódio e água, seguidos de aumento pressórico em mulheres com predisposição à hipertensão arterial. A didrogestrona e a drospironona têm efeito antimineralocorticoide, antagonizando o efeito de retenção de sódio promovido por estrogênios, especialmente

em hipertensas. Quando administrados por via não oral, os estrogênios não têm os mesmos efeitos sobre a ativação da renina-angiotensina-aldosterona, sendo mais recomendáveis a pacientes hipertensas e com colesterol LDL e triglicérides aumentados;

4. Diabetes mellitus tipo 2: a TH reduz o risco de novos casos. Há, também, redução da obesidade abdominal, resistência à insulina, redução de lipídios e lipoproteínas;

5. Síndrome metabólica: deve-se ter cautela na administração de TH em pacientes com essa síndrome e dar preferência à via transdérmica;

6. Tromboembolismo venoso: seu risco eleva-se em usuárias de TH, particularmente entre aquelas que usam estrogênio pela via oral;

7. Câncer:

- a) O risco de câncer de mama associado à TH é pequeno (1:1.000 mulheres). O tipo de progesterona utilizada na TH, provavelmente, tem associação ao desenvolvimento de câncer. Observa-se aumento no risco após 5 anos de TH. A terapia com apenas estrogênio, combinada ou por tibolona, está contraindicada àquelas com antecedentes pessoais de câncer de mama, e a segurança do esquema terapêutico está diretamente relacionada à dose de hormônios empregada, ressaltando que deve ser sempre a menor necessária para o controle da sintomatologia;
- b) Há aumento do risco de meningiomas em mulheres em TH combinada, devido ao efeito da progesterona;
- c) A TH combinada contínua reduz o risco de câncer de endométrio, e a terapia combinada sequencial não eleva o risco. Entretanto, a TH é contraindicada àquelas com história de câncer de endométrio;
- d) A TH não aumenta o risco de câncer de ovário, exceto o subtipo endometriode;
- e) A TH não altera a incidência de câncer de colo de útero;
- f) A TH combinada tem efeito protetor sobre a incidência de câncer colorretal;
- g) A TH combinada é relacionada ao câncer de mama;

h) Os cânceres que contraindicam o uso de TH são os de mama e endométrio.

Consegue-se prevenir o câncer de endométrio com a adição de progesterona ao esquema de TH, conforme já foi discutido. A adição de progestogênios na forma contínua está indicada àquelas com antecedente de endometriose, adenomiose, miomatose ou àquelas que não desejam mais o sangramento cíclico.

Por fim, com relação ao ganho de peso, houve muita polêmica, porém nenhuma conclusão. Pelas próprias alterações metabólicas do climatério, há favorecimento ao ganho de peso; a comparação entre o ganho de peso de usuárias de TH e não usuárias não mostrou diferenças estatisticamente significativas. Logo, não se deve atribuir o aumento ponderal à TH.

8.6.4 Moduladores seletivos dos receptores estrogênicos

Compreendem o raloxifeno e o tamoxifeno. Dependendo do tecido, sua ação é estrogênica ou antiestrogênica. Não têm ação sobre os sintomas vasomotores.

O tamoxifeno, na dose de 10 a 20 mg/d, tem ação estrogênica sobre ossos, metabolismo lipídico e endométrio e atividade antiestrogênica sobre as mamas e o sistema nervoso central. É a medicação de escolha àquelas com câncer de mama, porém requer vigilância cuidadosa do endométrio.

O raloxifeno, na dose de 60 mg/d, tem atuação ainda maior sobre o metabolismo ósseo e não estimula o endométrio.

8.6.5 Tibolona

Trata-se de um derivado sintético da 19-nortestosterona, com ação estrogênica, progestogênica e androgênica. A dose varia entre 1,25 e 2,5 mg/d e propicia alívio dos sintomas climatéricos, atuando sobre a massa óssea e agindo favoravelmente sobre a libido. É o método de escolha quando há sintomas de desejo sexual hipoativo. O efeito da tibolona sobre o perfil lipídico é contrário à TH estroprogestacional. Podem ocorrer aumento discreto do LDL e do colesterol total e diminuição discreta do HDL e dos triglicérides.

8.7 TRATAMENTOS NÃO HORMONAIS

Todas as medidas que visem a hábitos de vida saudável devem ser estimuladas em todas as fases da vida da mulher, principalmente no climatério, em que são maiores os riscos de desenvolvimento de uma série de doenças decorrentes do próprio envelhecimento. Desse modo, a prática de atividade física regular e de dieta pobre em gorduras saturadas e carboidratos e rica em cálcio e vitaminas A, B1, B6, B12, C, D e E deve ser sempre estimulada.

8.7.1 Fitoestrogênios

Quanto ao emprego dos fitoestrogênios – estrogênios derivados de plantas –, diversos esforços têm sido realizados para a avaliação de sua real importância na pós-menopausa e de seus benefícios. Existe a crença de que teriam a capacidade de agir como antiestrogênios na pré-menopausa, por competição com os altos níveis de estrogênios endógenos, e

como estrogênios na pós-menopausa, porém com atividade mais fraca que os endógenos. Dada a sua potência farmacológica inferior à de compostos com estrogênios de TH clássica, as doses necessárias para o controle dos sintomas da síndrome do climatério com os fitoestrogênios são elevadas, o que torna difícil seu emprego quando a sintomatologia é muito intensa. As pesquisas com tal classe de fitoterápicos são recentes, e muitos outros estudos são necessários para uma conclusão definitiva. Os ensaios clínicos randomizados duplo-cegos não demonstraram superioridade dos fitoestrogênios em relação ao placebo. Alguns exemplos são isoflavonas de soja – grão de soja –, *Cimicifuga*, trevo-vermelho, hipérico, valeriana e melissa.

#IMPORTANTE

Nos ensaios clínicos randomizados com fitoestrogênios, não houve melhora estatisticamente comprovada em relação ao placebo. Portanto, não há evidência científica que justifique o seu uso.

8.7.2 Tratamento dos sintomas vasomotores e psíquicos

Para mulheres com contraindicação ou intolerância a TH, ou para as que não desejam tratamento hormonal, pode-se prescrever uma série de drogas, como dopaminérgicos, antidepressivos, sedativos, vasomotores ou substâncias com ação no eixo hipotalâmico-hipofisário, a fim de aliviar esses sintomas. A principal terapia farmacológica não hormonal para sintomas vasomotores são inibidores seletivos da

recaptação de serotonina, norepinefrina e gabapentina. Paroxetina e fluoxetina não devem ser utilizadas em usuárias de tamoxifeno, pela possibilidade de interferirem negativamente em seu efeito no tratamento do câncer de mama. Outras medicações com ação vasoativa são cinarizina, clonidina e propranolol.

Os sintomas depressivos, em especial, não constituem por si só indicação de TH, e, nesse caso, podem-se utilizar as medicações antidepressivas. Antidopaminérgicos como sulpirida, domperidona e veraliprida melhoram os sintomas de alteração de humor.

Quadro 8.8 - Principais compostos utilizados para o tratamento de sintomas vasomotores e psíquicos

Fármacos	Classes de medicamentos	Doses
Sulpirida	Antidopaminérgico	100 mg/d
Propranolol		80 a 120 mg/d
Clonidina	Vasoativo	0,1 a 0,2 mg/d
Cinarizina		75 mg/d

Paroxetina		12,5 a 25 mg/d
Venlafaxina	Inibidor seletivo de recaptação da serotonina	75 mg/d
Fluoxetina		20 mg/d
Gabapentina	Anticonvulsivante	900 mg/d
Ciclofenila	Atuação direta no eixo hipotalâmico-hipofisário	400 mg/d

8.7.3 Tratamento da osteoporose

1. Para pacientes com risco de desenvolver osteoporose: medidas de intervenção para prevenção;

2. Pacientes de risco ou pacientes com osteopenia:

tratamento para prevenção de perda óssea:

- a) Estímulo a dieta adequada;
- b) Exposição solar da face, do tronco e dos braços antes das 10 e após as 16 horas por 15 minutos ou mais, de duas a quatro vezes por semana;
- c) Atividade física;
- d) Suspensão do tabagismo e álcool;
- e) Medidas para prevenir quedas e melhora para a visão;
- f) Cálcio de 1.000 a 1.500 mg/d VO;
- g) Vitamina D 400 a 800 UI/d para adultos com 50 anos ou mais.

3. Quanto ao tratamento para osteoporose: medidas medicamentosas e não medicamentosas:

- a) Medidas já citadas;
- b) Bisfosfonatos orais – primeira linha (único), alendronato de sódio (70 mg/sem) ou risedronato (5 mg/d ou 150 mg em dose única mensal). Para evitar o risco de ulceração de

esôfago, o indivíduo deve permanecer sentado ou em pé por até 30 minutos após a ingestão do medicamento;

c) Na ausência de contraindicações, sabe-se que a prescrição de TH tem alto impacto na prevenção da osteoporose, assim como o uso de tibolona. A dose é individualizada pelo menor tempo possível e administrada em mulheres com sintomas vasomotores e osteoporose concomitante. Medicação de segunda linha;

d) Raloxifeno – modulador seletivo do receptor de estrogênio, utilizado para o tratamento de osteoporose na pós-menopausa. Aumenta o risco de tromboembolismo e constitui medicação de segunda linha no tratamento da osteoporose;

e) A calcitonina, na dose de 100 a 200 UI/d, nasal ou subcutânea, inibe a reabsorção óssea e tem efeito no controle da dor óssea. A droga constitui alternativa a pacientes com contraindicação aos bisfosfonatos, TH e raloxifeno, além de ser de segunda linha;

f) O paratormônio, ou teriparatida, na dose de 20 mg/d SC, estimula a formação óssea, além de ser de segunda linha;

g) Opções são: ácido zoledrônico, ranelato de estrôncio, ibandronato e denosumabe – todos de segunda linha.

Você sabe **por que** ocorre o **climatério**?

O climatério é um fenômeno fisiológico que ocorre pelo esgotamento do número de folículos nos ovários. Ocorrem alterações no padrão menstrual até o estabelecimento da amenorreia definitiva. Podem ocorrer sintomas vasomotores – fogachos –, urogenitais – atrofia – e emocionais. O tratamento deve ser individualizado em cada paciente respeitando as indicações e contraindicações ao uso da terapia hormonal.

VULVOVAGINITES E CERVICITES

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Camila Martim Sequeira Neto

Aline Calixto

Jader Burtet

9

Qual é o **tratamento** indicado **para** **tricomoníase** **na** **gestação?**

9.1 INTRODUÇÃO

Denominam-se vulvovaginites os processos infecciosos que acometem a vulva e a vagina, incluindo a ectocérvice.

Vulvovaginite é toda manifestação inflamatória e/ou infecciosa do trato genital inferior – vulva, vagina e ectocérvice –, que se manifesta por meio de corrimento vaginal associado ou não a prurido, dor ou ardor ao urinar ou à relação sexual e sensação de desconforto pélvico. Alguns casos, porém, são assintomáticos.

Quando a infecção se localiza no canal endocervical, isto é, entre os orifícios externo e interno do colo uterino, há a cervicite, geralmente cursando com saída de secreção pelo orifício externo do colo.

É importante compreender que vaginose bacteriana, candidíase vaginal, vaginose citolítica, vaginite atrófica e

inflamatória não são consideradas Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs). A tricomoníase, por sua vez, é considerada e deve ser abordada como IST.

Principais vulvovaginites e cervicites/uretrites:

1. Vulvovaginites:

- a) Vaginose bacteriana – mais frequente, 46%;
- b) Candidíase;
- c) Tricomoníase;
- d) Vaginose citolítica;
- e) Vaginite atrófica;
- f) Vaginite inflamatória;
- g) Vaginite por corpo estranho.

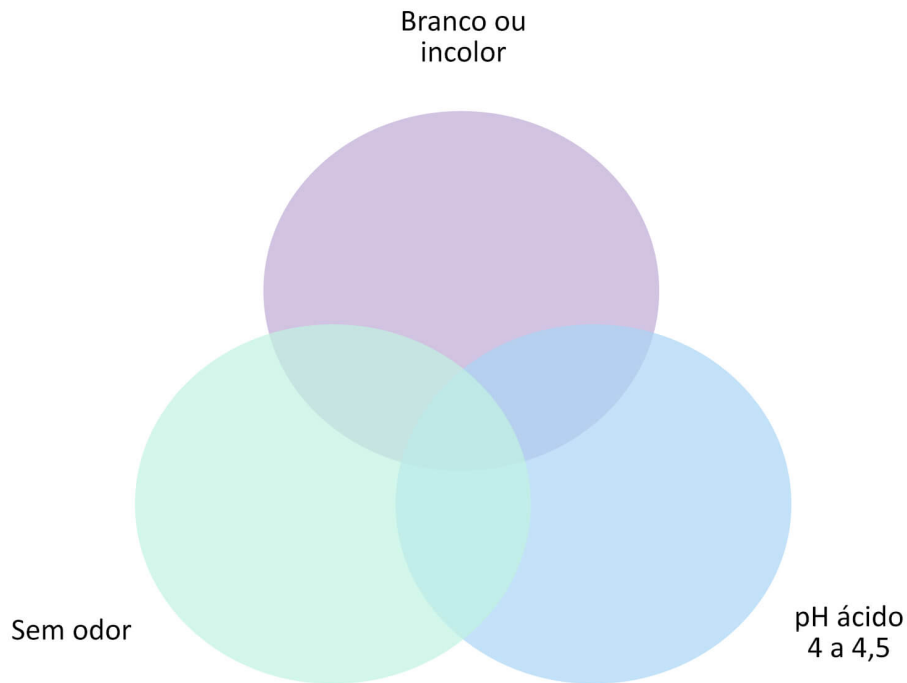
2. Cervicites e uretrites:

- a) Gonococo;
- b) *Chlamydia*.

9.1.1 Fluxo vaginal fisiológico

O fluxo vaginal fisiológico é branco ou transparente, homogêneo e inodoro e possui pH ácido – de 4 a 4,5. Seu volume é variável, de acordo com o período do fluxo menstrual, o emprego de hormônios, a excitação sexual etc. É composto por muco cervical, células vaginais descamadas, secreções glandulares – glândulas de Skene e de Bartholin – e micro-organismos da microbiota normal.

Figura 9.1 - Fluxo vaginal normal



Fonte: Acervo Medcel.

9.1.2 Microbiota vaginal

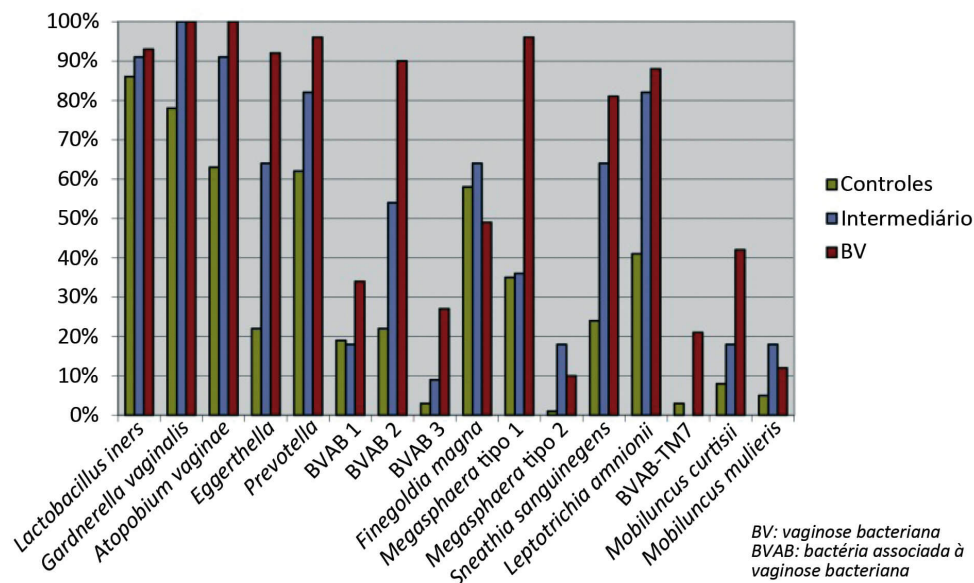
A microbiota vaginal normal é composta 90% por lactobacilos (aeróbios), responsáveis pelo pH ácido que inibe o crescimento de bactérias patogênicas. Essas bactérias também podem ser chamadas bacilos de Döderlein ou, ainda, *Lactobacillus acidophilus* e transformam o glicogênio existente no epitélio escamoso da vagina e da ectocérvice em ácido láctico, o que mantém o pH vaginal sempre abaixo de 4,5.

Além dos lactobacilos, outros micro-organismos estão presentes na microbiota vaginal normal. A *Candida sp.* é um fungo Gram positivo comensal, que pode multiplicar-se e tornar-se patogênico. Além dessa população, há imensa quantidade – em menor proporção individual – de outras

bactérias, conforme demonstrado na Figura 9.2, o que significa que o simples encontro desses elementos, sem queixa clínica concomitante, não deve ser considerado patológico. Os níveis séricos de estrogênio alteram a microbiota vaginal, variando, portanto, de acordo com a faixa etária da paciente:

- 1. Na infância (hipoestrogenismo):** colonização pelas bactérias Gram negativas e anaeróbias intestinais;
- 2. Na puberdade (aumento dos níveis de estrogênio):** proliferação epitelial pela ação do estrogênio → produção de glicogênio, necessário à proliferação dos lactobacilos;
- 3. Período menstrual, uso de progestogênios, lactação e pós-parto (hipoestrogenismo transitório):** redução acentuada dos lactobacilos, com predomínio de outras bactérias e alcalinização do pH vaginal;
- 4. Gestação (altos níveis de estrogênio placentário):** acentuado crescimento dos lactobacilos.

Figura 9.2 - Microbiota vaginal normal



9.2 VULVOVAGINITES

De maneira geral, as vulvovaginites são representadas por três patologias principais: candidíase (*Candida* sp.), tricomoníase (*Trichomonas* sp.) e vaginose bacteriana – flora polimicrobiana com predomínio de *Gardnerella vaginalis*. Delas, a mais comum, atualmente, é a vaginose bacteriana, que corresponde a 40 a 50% das infecções vaginais, seguida da candidíase. A tricomoníase, por sua vez, é a única globalmente aceita como IST, tornando obrigatório o tratamento do parceiro sexual. Esta recebe maior atenção em razão da possibilidade de coinfeção com outras ISTs, especialmente HIV/AIDS e sífilis. Outras causas de vulvovaginite são vaginose citolítica, vaginite atrófica, vaginite inflamatória e vaginite por corpo estranho.

9.2.1 Vaginose bacteriana

É a vulvovaginite mais frequente.

9.2.1.1 Agentes

A vaginose bacteriana decorre de alteração na microbiota bacteriana vaginal normal que resulta na perda de lactobacilos e aumento de 100 a 1.000 vezes na concentração de anaeróbios. A principal bactéria anaeróbia a proliferar é a *Gardnerella vaginalis*. Também pode haver a proliferação de outras bactérias, como *Prevotella* sp., *Bacteroides* sp., *Mobiluncus* sp. e *Peptostreptococcus* sp.; dessa forma, não é considerada IST. Essa modificação na composição da microbiota vaginal ocorre nas situações em que há aumento do pH vaginal (> 4,5). A proliferação dos anaeróbios leva ao quadro clínico de corrimento vaginal branco-acinzentado, fluido, que costuma revestir finamente as paredes vaginais. A característica mais marcante é o odor do tipo peixe podre, particularmente notável após o coito. O odor fétido deve-se à

putrescina e à cadaverina, compostos frequentemente liberados pelo metabolismo anaeróbio.

9.2.1.2 Queixa clínica

A queixa clínica envolve corrimento vaginal homogêneo, fino, branco-acinzentado, às vezes com microbolhas, não aderente à parede vaginal, de odor fétido (peixe podre) que se exacerba após o coito e durante a menstruação. Em regra, a vagina não se encontra eritematosa, e o exame do colo uterino não apresenta anormalidades.

É importante ressaltar que não é cervicite, logo não há corrimento pelo orifício externo do colo. O corrimento é vaginal, apenas. Além disso, trata-se da causa mais comum de corrimento vaginal, que afeta de 10 a 30% das gestantes e 10% das mulheres atendidas na atenção básica. Em alguns casos, pode ser assintomática.

9.2.1.3 Etiopatogenia

Observa-se desequilíbrio da microbiota normal, com a redução acentuada dos lactobacilos – bacilos de Döderlein – e intensa proliferação de outros micro-organismos. Ocorre tipicamente em pacientes submetidas a sucessivos episódios de alcalinização do meio vaginal, como coito frequente com ejaculação vaginal (o sêmen é alcalino), pacientes que costumam realizar duchas vaginais e pacientes que recebem sexo oral frequentemente, pois o pH da saliva é mais alcalino do que o da vagina. Muitas vezes, a alcalinização do ambiente vaginal ocorre sem nenhum fator predisponente.

9.2.1.4 pH vaginal

Acima de 4,5.

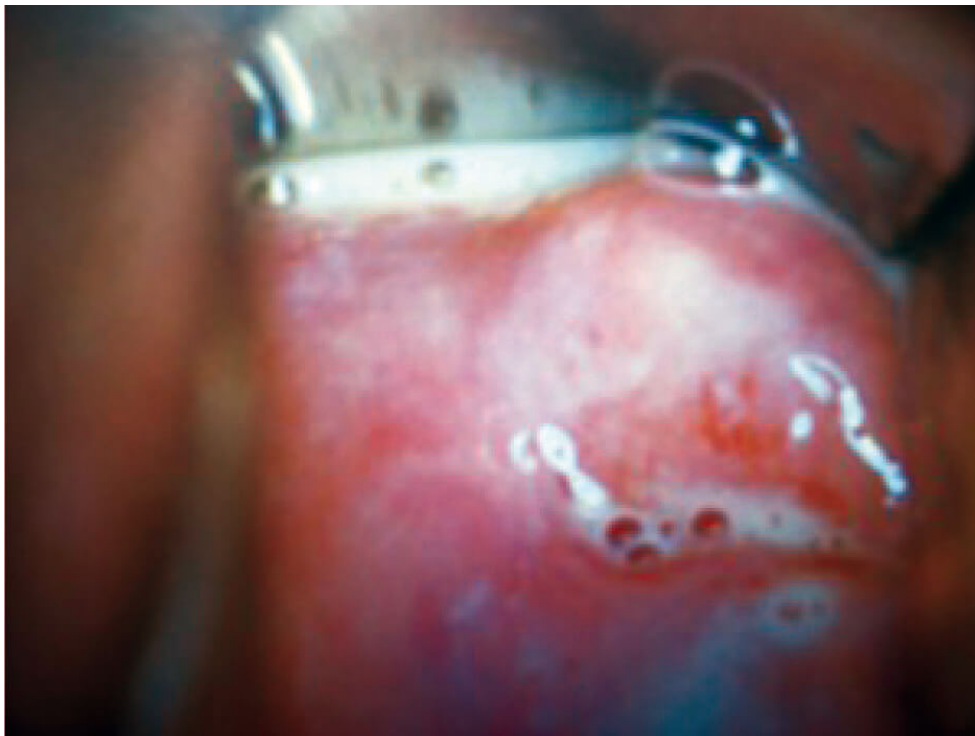
9.2.1.5 Época preferencial de maior sintomatologia

Pós-coito ou período menstrual e pós-menstrual imediato.

9.2.1.6 Corrimento

Fluido branco-acinzentado, de quantidade discreta a moderada, sem sinais inflamatórios em paredes vaginais, ectocérvice ou vulva, porém muito fétido – odor de peixe podre.

Figura 9.3 - Corrimento causado por *Gardnerella vaginalis*



9.2.1.7 Diagnóstico

1. Características clínicas da secreção vaginal e pH alcalino associado à microscopia com leucócitos ausentes – não é vaginite, e sim vaginose;
2. Geralmente, não há sinais de irritação vulvar;
3. Realiza-se também o teste do KOH (teste das aminas ou de *whiff*), com liberação de odor de peixe semelhante ao das aminas. No teste das aminas positivo, coloca-se a secreção vaginal em uma lâmina e adiciona-se uma gota de KOH (hidróxido de potássio) a 10%, conseguindo a liberação das aminas voláteis (putrescina e cadaverina), que têm odor extremamente desagradável;
4. A cultura da *Gardnerella vaginalis* não é recomendada como método diagnóstico, em razão de sua falta de especificidade;
5. No exame a fresco, observam-se células indicadoras, *clue cells*, células epiteliais vaginais com a membrana recoberta por bactérias, tipicamente de aspecto granular e cujas membranas apresentam bordos não nítidos. Também são chamadas de células-guia, células indicadoras ou células-alvo;
6. São critérios diagnósticos três dos critérios de Amsel (≥ 3):
 - a) Corrimento vaginal fino, homogêneo, branco-acinzentado;
 - b) pH vaginal $> 4,5$;
 - c) Teste das aminas positivo;
 - d) Células indicadoras no exame microscópico – exame a fresco.

As pacientes com vaginose bacteriana estão sob maior risco de Doença Inflamatória Pélvica (DIP), infecções pós-operatórias da cúpula vaginal após histerectomia, DIP pós-abortamento e citologia cervical anormal. Há também aumento nas taxas de infecção pelo HIV. As gestantes apresentam maior risco de ruptura prematura de membrana, parto pré-termo, corioamnionite e endometrite pós-cesárea.

Quadro 9.1 - Tratamento da vaginose bacteriana

Tratamento de primeira opção	Tratamento de segunda opção	Gestante
Metronidazol 500 mg, VO, a cada 12 horas, por 7 dias ou	Clindamicina 300 mg, VO, a cada 12 horas, por 7 dias	Metronidazol 500 mg, VO, a cada 12 horas, por 7 dias ou metronidazol gel vaginal 100 mg/g, por 5 dias, à noite
Metronidazol gel vaginal 100 mg/g, por 5 dias, à noite	--	--

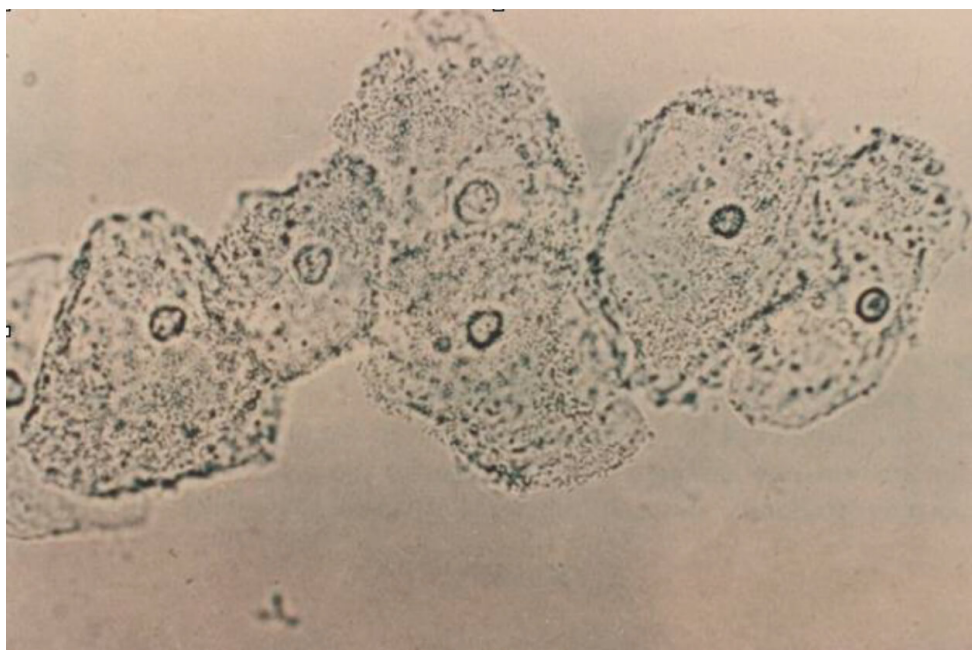
O pH > 4,5 é o critério mais sensível para vaginose bacteriana, porém o menos específico, pois pode ser influenciado por sangramento, duchas e coito. Já a presença de clue cells é o critério mais específico, contudo pode estar ausente em até 40% dos casos.

9.2.1.8 Tratamento

1. Devem ser tratadas:
 - a) Mulheres sintomáticas;
 - b) Grávidas;
 - c) Mulheres que serão submetidas à inserção de dispositivo intrauterino;
 - d) Mulheres que serão submetidas a cirurgias ginecológicas;
 - e) Mulheres que serão submetidas a exames invasivos no trato genital – por exemplo, histeroscopia.
2. Não há indicação de tratamento do parceiro sexual;
3. A recorrência é comum;
4. Para as gestantes e puérperas, recomenda-se, atualmente, o mesmo tratamento das não gestantes;

5. Nos casos recorrentes, metronidazol 500 mg, VO, a cada 12 horas, por 10 a 14 dias, ou metronidazol gel vaginal 100 mg/g, por 10 dias, seguido de duas aplicações semanais, por 4 a 6 meses.

Figura 9.4 - Vaginose bacteriana – evidência das *clue cells*



9.2.2 Candidíase vulvovaginal

Candidíase vulvovaginal é uma infecção da vulva e vagina causada por *Candida albicans* em 80 a 92% dos casos e, em outras espécies, em 8 a 20% dos casos. Estima-se que cerca de 75% das mulheres tenham pelo menos um episódio de candidíase vulvovaginal durante a vida. Além disso, é a segunda causa mais comum de corrimento vaginal.

A candidíase ocorre por um desequilíbrio entre os fungos comensais e a imunidade da paciente. Portanto, não é uma IST. São fatores associados ao desenvolvimento de candidíase o uso de antibióticos, gravidez, diabetes, corticoide,

contraceptivo hormonal combinado, obesidade, hábitos de higiene e vestuário que aumentem a umidade da vagina, estresse e imunossupressão.

9.2.2.1 Agente

Candida albicans: de 80 a 92% dos casos.

Outras espécies – *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*: de 8 a 20%.

9.2.2.2 Queixa clínica

Prurido vaginal, corrimento vaginal tipo queijo cottage, branco, grumoso, inodoro. Pode haver dispareunia, queimação vulvar e irritação, disúria externa ou terminal (ao final da micção) e prurido vulvar. As manifestações intensificam-se no período pré-menstrual. Ao exame clínico, observam-se eritema e edema da pele dos lábios e vulvar, com possíveis fissuras e maceração da vulva, bem como corrimento esbranquiçado e aderido à mucosa, vagina eritematosa, colo do útero sem alterações, pH vaginal ácido (< 4,5), teste de aminas negativo e exame microscópico com evidência de elementos fúngicos. O colo uterino e a vagina podem estar recobertos por placas brancas, aderidas à mucosa.

Lembrando que se trata de uma vulvovaginite, ou seja, há processo inflamatório com sinais flogísticos na vulva e na vagina.

9.2.2.3 Etiopatogenia

Observa-se intensa proliferação pela esporulação desse patógeno, levando à leucorreia característica.

9.2.2.4 pH vaginal

Ácido – pH entre 3,5 e 4,5.

9.2.2.5 Época preferencial de aparecimento

Período pré-menstrual, quando a concentração dos hormônios esteroides é máxima, com altas taxas de glicogênio, que se converte em ácido láctico, acidificando o meio vaginal. Assim, a candidíase é mais frequente em mulheres em idade reprodutiva.

9.2.2.6 Candidíase recorrente

Consideramos candidíase vaginal recorrente como quatro ou mais episódios sintomáticos no último ano, sendo necessária a investigação de fatores de risco.

9.2.2.7 Fatores de risco de infecção para candidíase

1. Uso de antibióticos;
2. Uso de corticoide;
3. Contraceptivo hormonal combinado;
4. Radioterapia;
5. Hábito de higiene e vestuário que aumente a umidade local;
6. Uso de imunossupressores;
7. Quimioterapia;
8. Terapia de reposição hormonal;
9. Substâncias alergênicas ou irritantes;
10. HIV;
11. Diabetes;
12. Estresse;

- 13. Gravidez;
- 14. Obesidade;
- 15. Imunossupressão.

9.2.2.8 Corrimento

Branco ou branco-amarelado, grumoso, em placas aderentes, com aspecto “de leite talhado”. O processo inflamatório é exuberante, com ardor, hiperemia e pruridos vaginais e vulvares (Figura 9.5). A inflamação vulvovaginal pode provocar dispareunia.

Figura 9.5 - Vulvite por *Candida* sp.



Figura 9.6 - Aspecto da candidíase vaginal ao exame especular



9.2.2.9 Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e no exame a fresco. O exame a fresco do conteúdo vaginal é feito por meio de microscopia óptica comum, com visualização dos filamentos do fungo – hifas para *C. albicans* e ausência delas com apenas esporos birrefringentes para infecções por cepas não *albicans*, como *C. glabrata*. Coloca-se o conteúdo vaginal sobre uma lâmina com 1 gota de soro fisiológico ou hidróxido de potássio a 10%, que auxilia na visibilização das hifas e dos esporos, pois destrói elementos celulares. O pH vaginal é inferior a 4,5. Pode-se, também, solicitar cultura para fungos em meio de Sabouraud ou Nickerson. A cultura está indicada aos casos de resistência aos tratamentos convencionais ou de recidivas sucessivas. Em face de quadro clínico típico e em infecção esporádica, tornam-se desnecessários esses exames, podendo-se instituir diretamente a terapêutica.

9.2.2.10 Tratamento

O tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde é o miconazol a 2% na forma de creme vaginal, por 7 dias, ou a nistatina 100.000 UI, por via vaginal, por 14 dias, à noite. Fluconazol 150 mg, VO, dose única, é considerado tratamento de segunda opção – na realidade, todos os medicamentos derivados azóis podem ser utilizados na candidíase.

São efeitos colaterais das medicações tópicas: ardência e irritação locais; são efeitos colaterais do fluconazol: náuseas, dor abdominal, cefaleia e elevação transitória das transaminases hepáticas (rara).

Durante a gestação e a lactação, o tratamento só pode ser realizado pela via vaginal. São muito comuns recidivas na gestação.

Em casos de candidíase recorrente, pode-se indicar fluconazol 150 mg/d nos dias 1, 4 e 7 de uma semana e, após, terapia de supressão com fluconazol 150 mg/d, VO, 1 vez por semana, por 6 meses.

Outras espécies de *Candida*, como *glabrata* e *tropicalis*, podem causar sintomas vulvovaginais e tendem a ser resistentes ao tratamento. São mais comuns em pacientes diabéticas, imunossuprimidas ou casos resistentes ao tratamento com os antifúngicos convencionais. O tratamento indicado às candidíases por espécies não *albicans* é o ácido bórico 600 mg/d, por via vaginal, por 7 dias. O tratamento do parceiro, por sua vez, não é recomendado. Só é recomendado o tratamento do parceiro caso seja feito o diagnóstico de balanopostite por *Candida*.

Quadro 9.2 - Tratamento da candidíase vulvovaginal

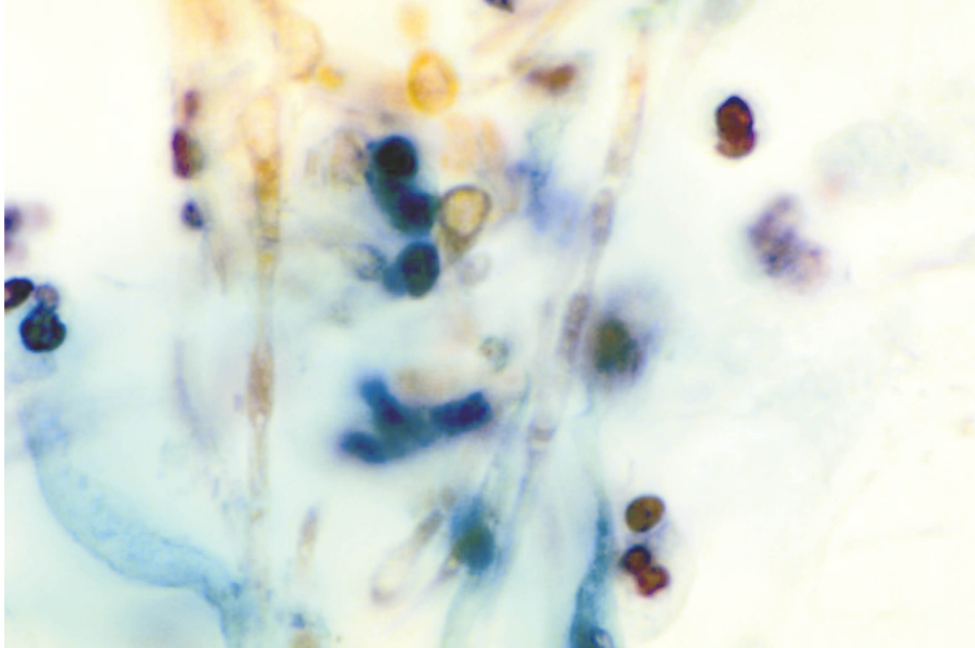
Tratamento de primeira opção	Tratamento de segunda opção	Gestante
Miconazol creme 2%, por via vaginal, por 7 dias, à noite OU	Fluconazol 150 mg, VO, dose única	Miconazol creme 2%, por via vaginal, por 7 dias, à noite OU
Nistatina 100.000 UI, por via vaginal, por 14 dias, à noite	Itraconazol 100 mg, 2 comprimidos, VO, por 1 dia, a cada 12 horas	Nistatina 100.000 UI, por via vaginal, por 14 dias, à noite

#IMPORTANTE

Na gravidez, a ocorrência de candidíase vulvovaginal é alta. A imunossupressão fisiológica da gestação é responsável por essa maior incidência. O tratamento recomendado é o mesmo da não gestante.

Na gravidez, a ocorrência de candidíase vulvovaginal é alta. A imunossupressão fisiológica da gestação é responsável por essa maior incidência. O tratamento recomendado é o mesmo da não gestante. Todavia, é importante lembrar que na gestação o tratamento com medicações por via oral não deve ser recomendado.

Figura 9.7 - Candidíase, com realce para as pseudo-hifas



9.2.3 Tricomoníase

A vaginite por *Trichomonas* é causada pelo parasito *Trichomonas vaginalis*, flagelado e transmitido sexualmente. Trata-se da IST não viral mais comum no mundo.

9.2.3.1 Queixa clínica

Corrimento vaginal abundante, verde-amarelado e bolhoso, que pode estar acompanhado de irritação vulvar, prurido, dispareunia superficial, dor pélvica e sintomas urinários – disúria e polaciúria. A leucorreia pode ser fétida. Outra característica possivelmente presente é a colpíte tigróide – colo “em morango” ou “em framboesa”. Os sintomas costumam se intensificar no período pós-menstrual. Observa-se, à microscopia das secreções – exame a fresco –, *Trichomonas* móvel e números aumentados de leucócitos, além de teste de aminas positivo.

9.2.3.2 Etiopatogenia

A transmissão é sexual; portanto, é considerada uma IST.

9.2.3.3 pH vaginal

pH vaginal > 4,5; na maioria das vezes é maior do que 5.

9.2.3.4 Corrimento

O corrimento é amarelo ou amarelo-esverdeado, abundante, fluido, bolhoso e/ou fétido, acompanhado de sinais inflamatórios exuberantes, como colpíte e mucosa com aspecto “em framboesa”. O colo pode apresentar aspecto tigroide (Figura 9.8). Prurido pode estar presente, além de irritação vulvar e dispareunia superficial. Observam-se, também, teste de Schiller “em pele de onça”, sintomas que se intensificam no período pós-menstrual e teste de aminas positivo.

9.2.3.5 Diagnóstico

Compõe-se de quadro clínico e exame a fresco. A cultura pode ser recomendada somente nos casos duvidosos. Como o quadro clínico costuma ser muito exuberante, a cultura é desnecessária na grande maioria dos casos.

O exame a fresco do conteúdo vaginal evidencia meio rico em leucócitos, podendo também ser vistos protozoários com flagelos. Os protozoários costumam ser móveis no exame a fresco, e o aquecimento da lâmina pode aumentar essa movimentação.

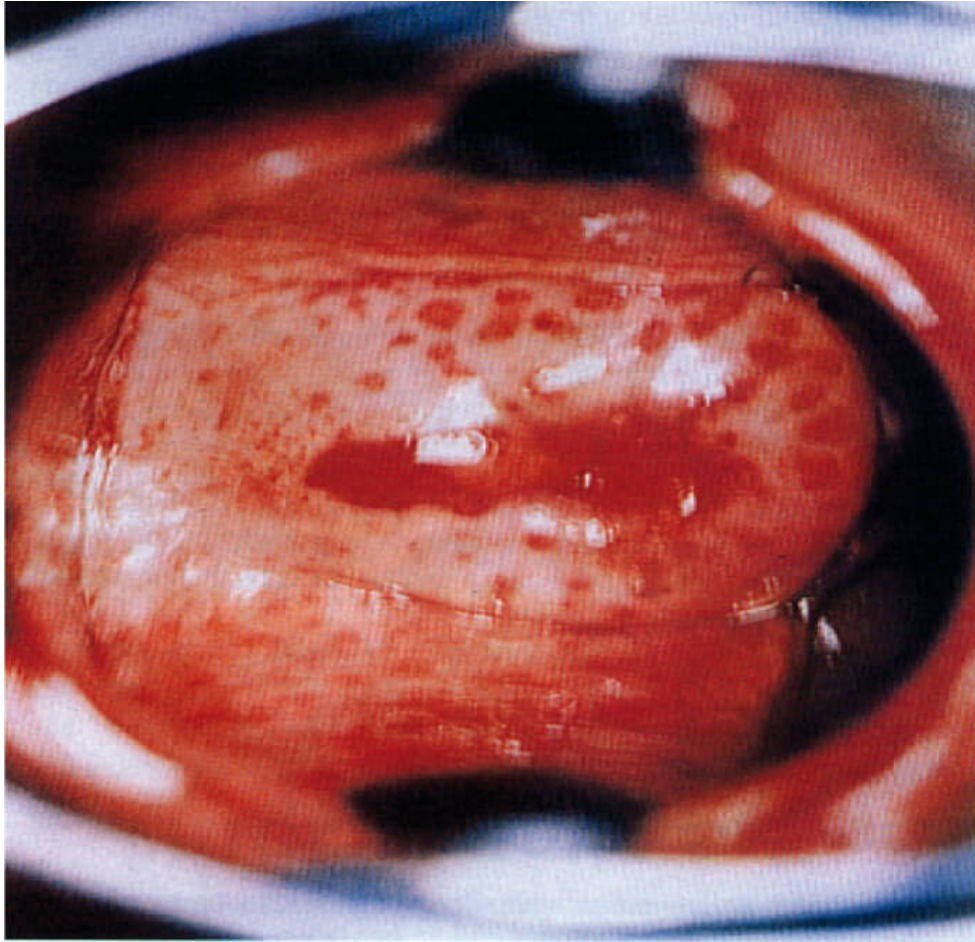
9.2.3.6 Tratamento

O tratamento deve ser sistêmico. Utiliza-se metronidazol 2 g, VO, dose única, ou metronidazol 500 mg, VO, a cada 12 horas, por 7 dias. O parceiro sexual também deve ser convocado para tratamento.

Gestantes e puérperas devem ser tratadas com o mesmo esquema das não gestantes, ou seja, com metronidazol via oral.

Tanto a tricomoníase quanto a vaginose bacteriana podem ser tratadas com metronidazol. É importante alertar a paciente de que o consumo de álcool associado pode provocar o famoso efeito dissulfiram-*like* ou efeito Antabuse, que costuma cursar com cefaleia intensa, confusão mental, tremores e sensação de morte iminente. Deve-se orientar a não consumir álcool durante o tratamento com metronidazol e até 48 horas após o seu término.

Figura 9.8 - Aspecto tigróide: colo com infecção por *Trichomonas*



9.2.3.7 Complicações

Durante o período gestacional, está associado a ruptura prematura de membrana, parto pré-termo e recém-nascido de baixo peso. Frequentemente a tricomoníase está associada a outras ISTs. Recomenda-se rastrear a presença de gonococo e *Chlamydia trachomatis* em pacientes com tricomoníase.

9.2.4 Vulvovaginites não infecciosas

9.2.4.1 Vaginite atrófica

A vaginite atrófica ocorre por deficiência de estrogênio pós-parto e pós-menopausa. Observa-se corrimento vaginal

esbranquiçado. Associa-se a dispareunia e sangramento pós-coito devido à atrofia do epitélio vaginal e vulvar e prurido vaginal. Ao exame clínico, podem-se observar atrofia vaginal e mucosa friável. A mucosa vaginal apresenta-se pálida, seca, delgada, com diminuição da rugosidade e elasticidade. O pH vaginal tende a ser superior a 4,5, pela diminuição da população de lactobacilos. Ao exame a fresco identifica-se o predomínio de células parabasais, visto que as camadas superficial e intermediária do epitélio vaginal foram eliminadas pela atrofia. O tratamento é feito com creme de estrogênio tópico, 1 a 2 vezes por semana, e lubrificantes íntimos.

9.2.4.2 Vaginose citolítica

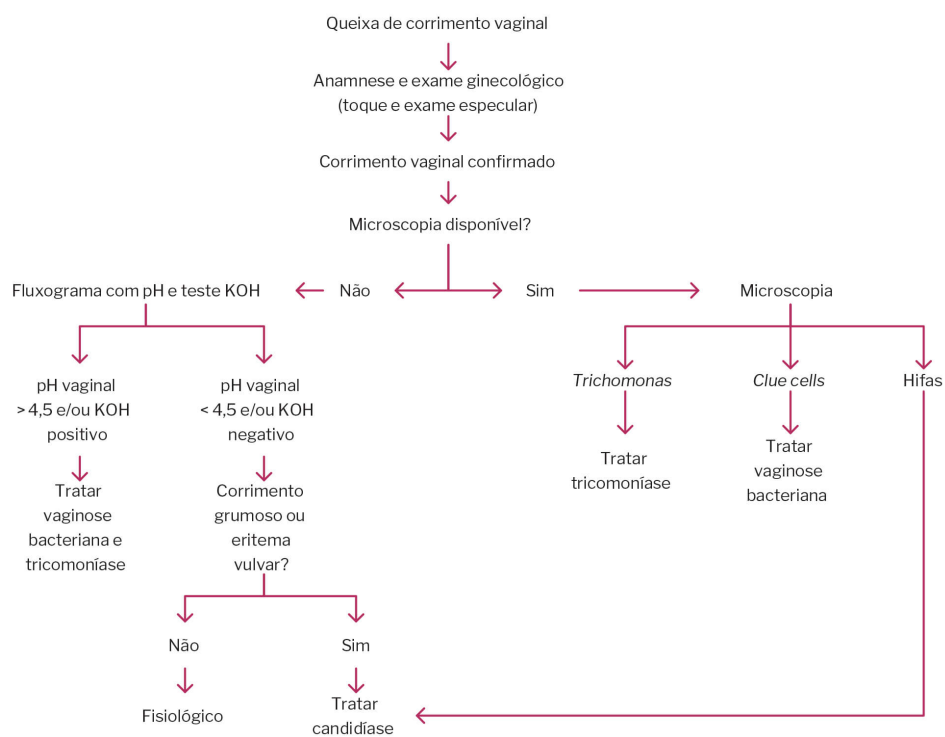
Surge devido à elevação da população de lactobacilos e diminuição do pH vaginal. Os sintomas são corrimento vaginal branco e grumoso, ardor e prurido genital que ocorrem tipicamente no período pré-menstrual. Os sintomas são muito similares aos da candidíase. O diagnóstico é clínico e microscópico. O esfregaço mostra aumento dos lactobacilos, evidências de citólise – núcleos nus – e ausência de microorganismos patogênicos. O tratamento, por sua vez, consiste em alcalinizar o meio vaginal, por meio de duchas ou banhos de assento com bicarbonato de sódio – 30 a 60 g, em 1 L de água –, 2 a 3 vezes por semana. Com muita frequência, é confundida com candidíase.

9.2.4.3 Vaginite inflamatória

A vaginite inflamatória caracteriza-se por vaginite exsudativa difusa, com corrimento vaginal purulento abundante, associado à queimação ou irritação vulvovaginal e dispareunia. É mais comum em pacientes pós-menopausa.

Pode haver eritema com manchas equimóticas vulvovaginais. No colo observa-se colpíte macular, e o pH da secreção vaginal é alcalino, > 4,5. A causa parece ser a substituição dos lactobacilos por *Streptococcus* do grupo B. A coloração pelo Gram revela ausência de lactobacilos e substituição por cocos Gram positivos, e o tratamento é composto por clindamicina tópica (vaginal) por 7 dias.

Figura 9.9 - Abordagem dos corrimentos vaginais



Fonte: Elaborado pelos autores.

Quadro 9.3 - Aspectos clínicos e laboratoriais das vulvovaginites

Vulvovaginite	Vaginose bacteriana	Candidíase vulvovaginal	Tricomoniase	Vaginite inflamatória	Vaginite atrófica
Agente etiológico	Anaeróbios vaginais – <i>Gardnerella vaginalis</i> e outros	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Cocos Gram positivos – estreptococos do grupo B	Deficiências de estrogênio pós-parto e pós-menopausa
Sintomatologia	Corrimento vaginal fino, homogêneo, branco-acinzentado, com odor de peixe podre; ausência de prurido ou de irritação vulvar	Corrimento vaginal “em queijo cottage”, esbranquiçado e aderido; eritema e edema de vulva e vagina; prurido; sem odor	Corrimento vaginal fétido, verde-amarelado e bolhoso; prurido; irritação vulvar, dispaurenia superficial; colo “em morango” ou “framboesa”; teste de Schiller “em pele de onça”	Corrimento vaginal purulento abundante, queimação ou irritação vulvovaginal; dispaurenia; possível eritema com manchas equimóticas vulvovaginais; colpíte macular	Corrimento vaginal esbranquiçado; dispaurenia; sangramento pós-coito
Diagnóstico	Critérios de Amsel (≥ 3)	Quadro clínico e exame a fresco	Quadro clínico e exame a fresco	Quadro clínico e exame a fresco	Quadro clínico e exame a fresco
<i>Whiff test</i> (KOH/aminas)	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
pH vaginal	Alcalino > 4,5	Ácido > 4,5	Alcalino > 4,5	Alcalino > 4,5	Mais alcalinizado

Exame a fresco	<i>Clue cells</i>	Leveduras e pseudo-hifas; número aumentado de leucócitos	<i>Trichomonas</i> móveis e números aumentados de leucócitos	Redução ou ausência de lactobacilos; presença de cocos Gram positivos	Predomínio de células epiteliais parabasais e aumento de leucócitos
Tratamento	Metronidazol oral ou vaginal	Fármacos do grupo “azóis” tópicos; nistatina tópica	Metronidazol oral	Clindamicina a 2% tópica	Creme vaginal de estrogênio, 1 a 2x/sem

9.3 CERVICITES

Cervicites são processos infecciosos e inflamatórios alojados dentro do canal endocervical ou inflamações da mucosa endocervical, que, embora sejam assintomáticas em 70 a 80% dos casos, se não tratadas acarretam DIP, infertilidade, dor pélvica crônica e gestação ectópica. Os agentes etiológicos mais comuns são *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, embora outros agentes possam estar envolvidos no processo infeccioso – *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*. Portanto, trata-se de IST.

9.3.1 Fatores de risco

1. Mulheres sexualmente ativas < 25 anos;
2. Novo parceiro sexual;
3. Múltiplos parceiros sexuais;
4. Mulheres com parceiros com IST;
5. História prévia ou presença de outra IST;

6. Uso irregular de preservativos.

9.3.2 Manifestação clínica

Secreção mucopurulenta com descarga presente pelo orifício externo do colo do útero, sangramento devido a colo friável; possíveis prurido, disúria, urgência miccional, dispareunia, sangramento intermenstrual ou pós-coito. A presença de dor sugere comprometimento do trato genital acima do orifício interno do colo uterino. À microscopia, observam-se leucócitos polimorfonucleares.

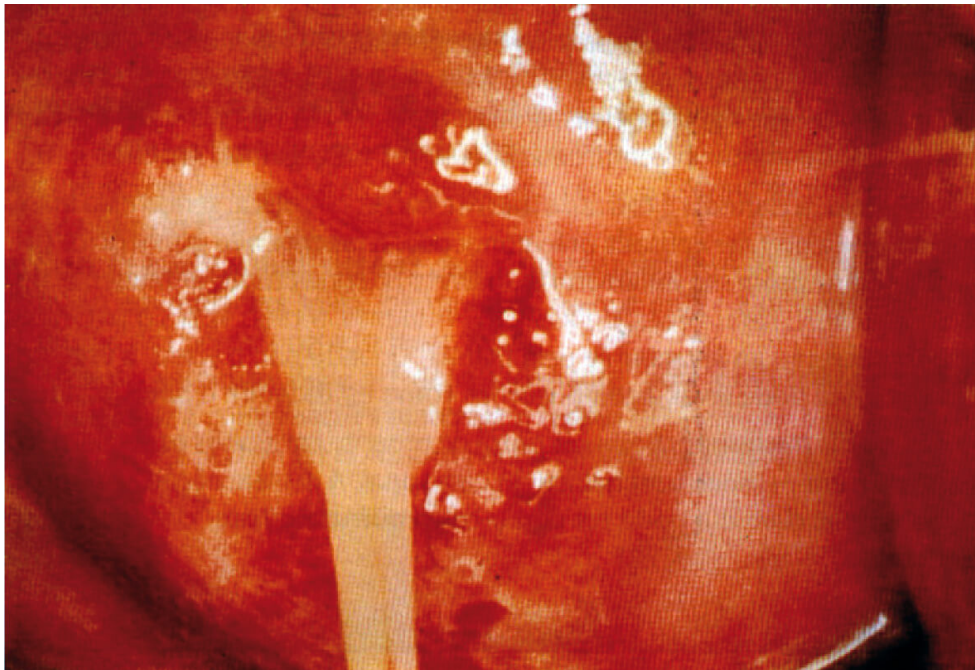
9.3.3 Exame físico

Material mucopurulento pelo orifício externo do colo, sangramento ao toque da espátula ou *swab*, com possibilidade de dor à mobilização do colo quando houver evolução para o quadro de doença inflamatória pélvica.

Um número significativo de portadores é assintomático quanto a gonococo ou *Chlamydia*. Deve-se convocar o parceiro sempre, para avaliação e possível tratamento.

Ao exame físico, observam-se corrimento mucopurulento pelo orifício externo do colo e colo edemaciado, eritematoso e friável. É importante lembrar, também, que a ausência de secreção mucopurulenta fluindo pelo colo não exclui a possibilidade de cervicite se outros sintomas estão presentes.

Figura 9.10 - Cervicite



Quadro 9.4 - Principais agentes causadores de cervicite e o quadro clínico relacionado

Agentes etiológicos	Características clínicas
<i>N. gonorrhoeae</i>	Secreção mucopurulenta cervical, sem lesões erosivas na ectocérvice
<i>C. trachomatis</i>	Secreção mucopurulenta pelo orifício cervical; sangramento de mucosas; edema em área de ectopia – muitas pacientes podem ser completamente assintomáticas

9.3.4 Diagnóstico

O diagnóstico é feito pela clínica. Gram para o diagnóstico de diplococo Gram negativo – gonococo – não é mais realizado, pela sua baixa sensibilidade na mulher (30%). Se houver dúvida, pode-se realizar cultura de amostras endocervicais e

uretrais no meio específico de Thayer-Martin para gonococo, e, no caso de *Chlamydia*, PCR para essa bactéria na secreção cervical é o padrão-ouro. Todavia, a clínica da paciente costuma ser suficiente para o diagnóstico na grande maioria dos casos. Devem-se realizar cultura para gonococo e PCR para *Chlamydia* nos casos duvidosos.

9.3.5 Tratamento

Dada a alta prevalência de infecção coexistente por gonococo e *Chlamydia*, cerca de 40 a 50% dos casos, e a dificuldade na realização do diagnóstico diferencial, recomenda-se sempre o tratamento combinado para os dois agentes.

É preciso lembrar que o tratamento recomendado para as infecções por *Chlamydia* é a azitromicina, pela sua praticidade posológica. Todavia, a doxiciclina por 7 dias também é considerada como tratamento de primeira linha. Lembre-se de que essas recomendações servem para as cervicites por *Chlamydia* quando não há diagnóstico de doença inflamatória pélvica. Quando a paciente com cervicite fecha esse diagnóstico, o tratamento recomendado é doxiciclina, por 14 dias, associada à ceftriaxona e ao metronidazol.

Quadro 9.5 - Tratamento da infecção anogenital não complicada – uretra, colo do útero e reto

Tratamento de primeira opção	Tratamento de segunda opção	Gestante
Ceftriaxona 500 mg, IM, dose única + azitromicina 1 g, VO, dose única. A alternativa à azitromicina pode ser doxiciclina 100 mg, VO, de 12 em 12 horas por 7 dias.		Ceftriaxona 500 mg, IM, dose única + azitromicina 1 g, VO, dose única

Para infecção gonocócica disseminada, utiliza-se ceftriaxona 1 g, IM ou IV e azitromicina 1 g/d por 7 dias. Para conjuntivite gonocócica no adulto, utiliza-se, por sua vez, ceftriaxona 1 g, IM, dose única.

Complicações:

1. Gestantes:

- a) Prematuridade;
- b) Ruptura prematura de membranas ovulares;
- c) Perdas fetais;
- d) Retardo de crescimento intrauterino;
- e) Febre puerperal;
- f) Endometrite puerperal.

2. Recém-nascidos:

- a) Conjuntivite – principal;
- b) Sepsis;
- c) Artrite;
- d) Abscesso de couro cabeludo;
- e) Pneumonia;
- f) Meningite;
- g) Endocardite;
- h) Estomatite.

Durante o parto vaginal, o risco de transmissão vertical do gonococo e *Chlamydia* ao recém-nascido é de 30 a 50%.

9.4 SÍNDROME URETRAL

Denomina-se síndrome uretral a ocorrência de sintomas sugestivos de infecção do trato urinário – disúria, polaciúria e urgência miccional – cujo exame de urina tipo I apresenta leucocitúria e a urocultura é negativa. Essas pacientes são frequentemente tratadas para infecção urinária sem melhora do quadro clínico. Trata-se de uma infecção uretral pela *Chlamydia trachomatis*. Como a bactéria tem comportamento intracelular obrigatório, não costuma ser detectada na urocultura. A paciente deve ser tratada com azitromicina ou doxiciclina.

Qual é o **tratamento** indicado para **tricomoníase** na **gestação**?

A vaginose bacteriana manifesta-se por leucorreia acinzentada com mau odor. O tratamento indicado é o metronidazol. Na gestação, o tratamento também é o metronidazol.

A candidíase provoca leucorreia esbranquiçada, grumosa com prurido. O tratamento indicado é miconazol ou nistatina. Na gestação o tratamento é o mesmo.

A tricomoníase manifesta-se por leucorreia esverdeada, bolhosa e abundante. O tratamento indicado é o metronidazol. Na gestação, o tratamento indicado também é o metronidazol.

ENDOMETRIOSE

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Tiago José de Oliveira Gomes

Jader Burtet

10

Qual é o **objetivo** do **tratamento** da **endometriose**?

10.1 DEFINIÇÃO E FORMAS DE APRESENTAÇÃO

A endometriose caracteriza-se pela presença de tecido endometrial – glândula e/ou estroma endometrial – em localização ectópica, fora da cavidade endometrial. Confirma-se a presença desses tecidos à microscopia, associados ou não a macrófagos repletos de hemossiderina. Acomete cerca de 10% das mulheres em idade fértil, e atualmente acredita-se que mais de 7 milhões de brasileiras tenham a doença.

A endometriose pode apresentar-se na forma de lesões vermelhas, acastanhadas ou negras, assim como pode se distinguir entre lesões pigmentadas – típicas – e não pigmentadas – atípicas –, as quais incluem vesículas, lesões “em chama de vela” e aderências. As lesões vermelhas e as não pigmentadas são precoces e mais ativas e parecem reagir melhor ao tratamento hormonal, em comparação com lesões ovarianas ou profundas.

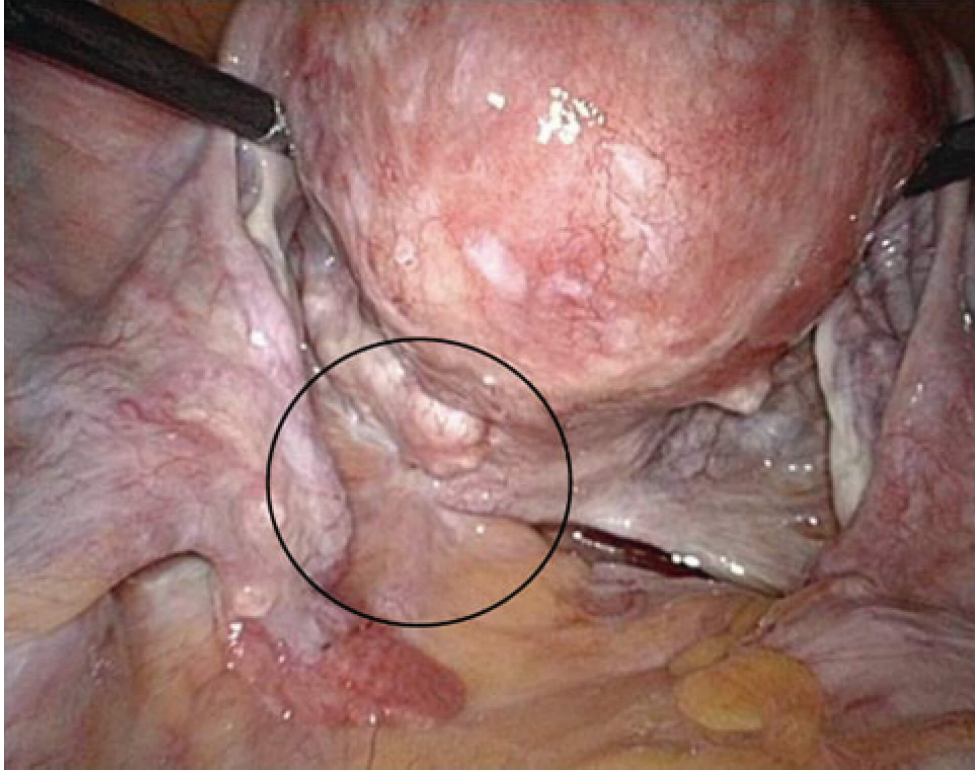
As aderências podem ser extensas e envolver o intestino, a bexiga e os ureteres, levando, inclusive, à hidronefrose. Nos ovários, a lesão mais comum é o endometrioma, um cisto de conteúdo espesso e cor escura achocolatada.

De acordo com a profundidade com que o implante endometrial penetra no tecido, classifica-se a doença em superficial ou profunda; esta última determina implantes que penetram mais de 5 mm na espessura do tecido.

A endometriose profunda pode infiltrar o espaço retrouterino, o septo retovaginal, a bexiga e a parede intestinal. Casos no pulmão, mamas, ossos, sistema nervoso central, fígado, vesícula biliar, rins e uretra já foram descritos, mas são extremamente raros.

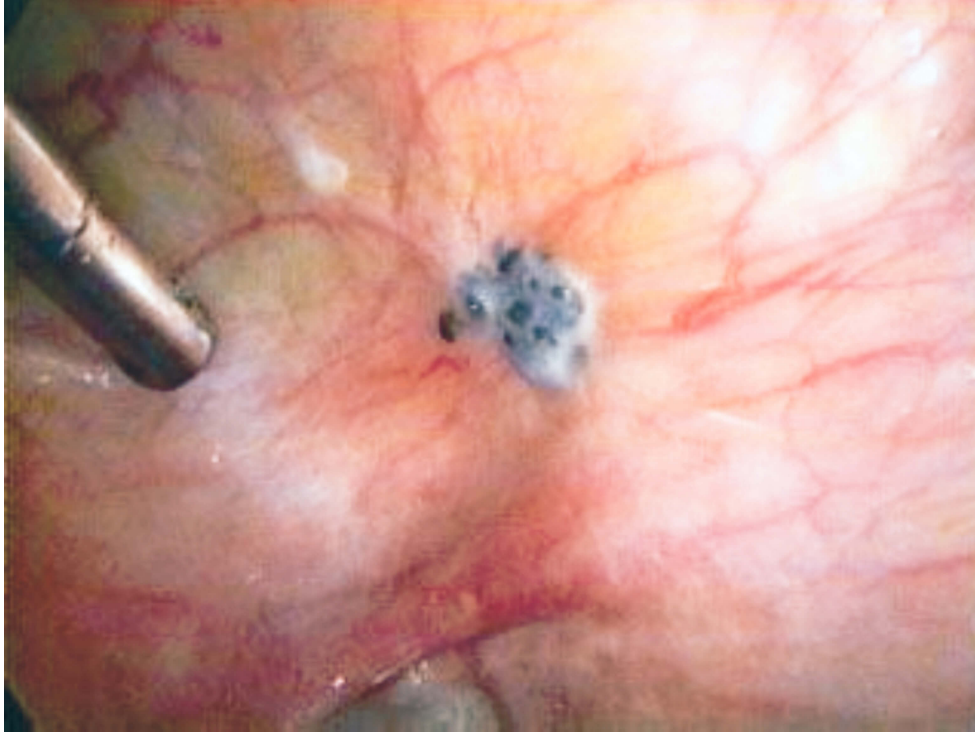
Ainda não está claro se as diferentes formas diferem com relação à dor, à infertilidade ou ao prognóstico.

Figura 10.1 - Foco de endometriose: visão laparoscópica



Fonte: Laparoscopic nerve-sparing surgery of deep infiltrating endometriosis: description of the technique and patients' outcome, 2010.

Figura 10.2 - Foco de endometriose ativa: visão laparoscópica



A variante adenomiose, antigamente englobada no mesmo processo, compreende a presença de tecido endometrial implantado no interior das fibras miometriais, denominada por alguns autores endometriose interna. Atualmente, endometriose e adenomiose são reconhecidas como patologias distintas.

Figura 10.3 - Focos de adenomiose: pontos escuros que correspondem a focos de endométrio infiltrados no miométrio



10.2 LOCALIZAÇÃO

Diversos locais podem ser acometidos pela doença, isolados ou simultaneamente. A forma mais comum é a multifocal, e os sítios principais são o peritônio pélvico, principalmente nas fossetas ovarianas e nos ligamentos uterossacros, os órgãos pélvicos – ovários, tubas, bexiga, sigmoide e reto – e, mais raramente, órgãos extrapélvicos, como fígado, pulmões, pleura e outros. A frequência exata em que os diversos locais são acometidos diverge na literatura.

Para a endometriose pélvica, forma mais frequente de manifestação da doença, os ovários – superficial ou profundamente –, os ligamentos uterossacros e o fundo de saco de Douglas representam as localizações preferenciais. Os focos de endometriose no ovário tornam-se encapsulados, formando cistos denominados endometriomas.

A endometriose extragenital, na maioria dos casos, é assintomática, mas deve ser suspeitada quando há dor ou

massa fora da pelve com sintomas cíclicos. O local mais comum de acometimento é o intestino, principalmente na região do sigmoide e do reto (85%), seguido pelo apêndice cecal e intestino delgado.

10.3 ETIOPATOGENIA

As hipóteses etiopatogênicas para explicar o desenvolvimento da doença são muitas. As mais aceitas estão relacionadas a seguir.

Hipóteses etiopatogênicas mais aceitas:

- 1. Teoria da menstruação retrógrada – teoria de Sampson:** defende ser o refluxo do sangue menstrual, por meio das tubas uterinas pérvias, o responsável pelo distúrbio. O sangue menstrual contém células viáveis, com capacidade de implantação, que, por fatores locais e sob estímulo estrogênico, formariam focos de tecido endometrial ectópico. Apesar da plausibilidade biológica, essa teoria é muito contestada, pois a maioria das mulheres apresenta menstruação retrógrada e não tem endometriose;
- 2. Teoria da metaplasia celômica:** algumas células indiferenciadas – pluripotenciais – situadas nos ovários, no peritônio e em outros locais sofrem diferenciação em células de endométrio. A incitação para tal diferenciação seria o estímulo hormonal sobre esse epitélio celômico indiferenciado, que se transforma em tecido endometrial, em vez do tecido correspondente – tecido peritoneal, ovariano etc.;
- 3. Teoria combinada ou teoria de Javert:** aceita ambas as hipóteses concomitantemente e explica, em parte, a ocorrência dos focos pélvicos – pelo refluxo de células endometriais, de acordo com a teoria de Sampson; por outro lado, os focos longínquos seriam explicados pela metaplasia celômica;
- 4. Teoria imunológica:** proposta de meados da década de 1990, considera uma série de alterações imunológicas,

principalmente relacionadas à resposta imune celular Th1, como fator principal. Essa teoria explicaria o fato de apenas algumas mulheres desenvolverem endometriose, mesmo com a maioria delas apresentando menstruação retrógrada. Os defeitos imunológicos estudados e já comprovados nessa teoria incluem alteração na ação citotóxica e no reconhecimento de antígenos das células NK (*Natural Killer*) e alteração na secreção de diversas citocinas – IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, IL-12, IL-18 e outras;

5. Teoria da implantação: propõe que células endometriais manipuladas durante cirurgias – parto cesárea – podem ser implantadas na cavidade endometrial e na parede pélvica, criando focos de endometriose. Tal teoria foi desenvolvida na tentativa de explicar o aparecimento de focos de endometriose cicatricial.

Como exposto, apesar da alta prevalência e da evolução no diagnóstico e tratamento da endometriose, a sua origem ainda não é bem compreendida. Nenhuma das teorias conseguiu comprovar a etiologia da endometriose até o momento.

10.4 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A prevalência não pode ser determinada com exatidão, em parte porque o diagnóstico de certeza só pode ser feito por laparoscopia, nem sempre realizada mesmo nos casos suspeitos. Além disso, pacientes assintomáticas só são diagnosticadas se submetidas a cirurgia por indicações diversas, e pacientes sintomáticas podem ter sintomas variados e não específicos. Estima-se que cerca de 10% de todas as mulheres na menacma tenham endometriose, em torno de 30% das inférteis e cerca de 50% daquelas com

queixa de dor pélvica crônica. Sabe-se que a prevalência em mulheres negras é menor do que em mulheres brancas. Com relação às asiáticas, há controvérsias.

A endometriose é diagnosticada, em média, na terceira década de vida. É descrita a associação a mulheres com baixo índice de massa corpórea e níveis de ansiedade acima da média. O diagnóstico tardio favorece baixa qualidade de vida pelos sintomas algícos, grande abstenção no trabalho ou escola e implicações na fertilidade.

Por ser uma doença estrogênio-dependente, todos os fatores que propiciam o ambiente hiperestrogênico podem favorecer seu aparecimento. A seguir, estão listados os principais fatores envolvidos.

10.4.1 Fatores envolvidos

10.4.1.1 Fatores de risco

1. Antecedente familiar com parente de primeiro grau com endometriose;
2. Menarca precoce e menopausa tardia;
3. Nuliparidade;
4. Gestação tardia;
5. Fluxo menstrual aumentado – em volume e/ou duração;
6. Estenose cervical e outras obstruções do fluxo de saída menstrual;
7. Raça branca;
8. Nível socioeconômico elevado
9. Quadros de ansiedade, depressão e outros transtornos psiquiátricos.

10.4.1.2 Fatores protetores

1. Tabagismo;
2. Uso de contraceptivos hormonais;
3. Multiparidade;
4. Primeira gestação precoce – antes dos 18 anos.

10.5 QUADRO CLÍNICO

A doença pode acometer a mulher durante toda a menarca, mas é mais comum ao redor da terceira década de vida. Entre as queixas, incluem-se as principais:

1. Dismenorreia progressiva – dor pélvica cíclica;
2. Dor pélvica crônica;
3. Dispareunia de profundidade;
4. Infertilidade;
5. Alterações intestinais e urinárias durante a menstruação.

Os sintomas intestinais podem ocorrer sob a forma de alteração do hábito intestinal – obstipação ou diarreia –, desconforto, distensão abdominal e sangramento cíclico – hematoquezia.

A dismenorreia progressiva, refratária ao tratamento medicamentoso habitual, é o principal sintoma. Com a progressão da doença, os implantes endometrióticos aprofundam-se e lesam nociceptores, causando dor neuropática, clinicamente expressa por dor pélvica crônica. Esta geralmente é diária, de grande intensidade e piora durante o período menstrual.

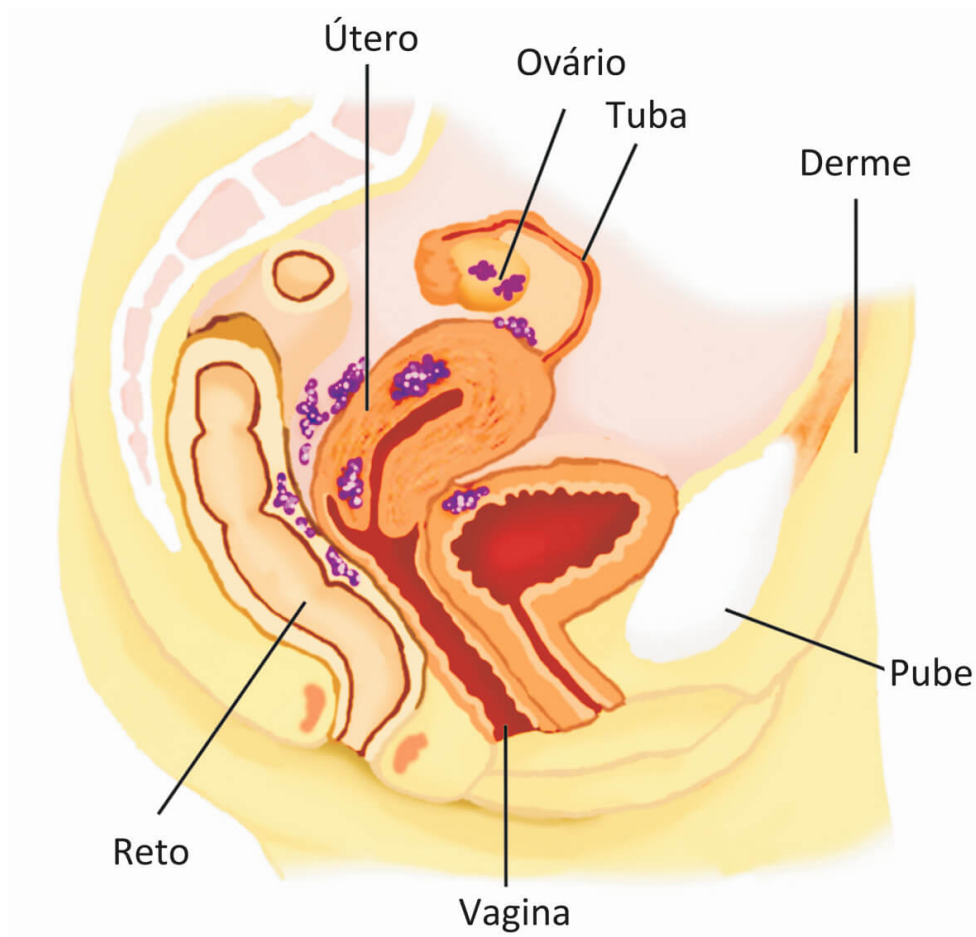
A dispareunia de profundidade está relacionada a implantes nos ligamentos uterossacros, ligamentos cardinais e fundo vaginal. Em casos extremos, pode impedir o ato sexual.

As alterações anatômicas causadas pela doença avançada ou pelo processo inflamatório causado por ela podem ter como consequência a infertilidade.

A endometriose é a causa mais comum de dismenorreia secundária em adolescentes e em mulheres na menacma; entre as jovens com queixa de dor pélvica crônica, a incidência atinge de 45 a 70%.

Na anamnese, além das queixas anteriores, que podem ser referidas espontaneamente ou após questionamento específico, devem ser investigados antecedentes familiares – perfil genético, principalmente acometendo parentes de primeiro grau – e outras doenças. É frequente a associação a doenças autoimunes, sistêmicas, como fibromialgia, e psiquiátricas, como depressão e ansiedade. Em parentes de primeiro grau com histórico, há incidência de 6,9% da doença, corroborando com a teoria poligênica multifatorial do processo.

Figura 10.4 - Principais sítios de acometimento



O exame físico pode ser normal, principalmente nos estágios iniciais, ou revelar dor à palpação localizada, sobretudo no fundo de saco posterior ou nos ligamentos uterossacos, fixação dos órgãos pélvicos pelas aderências que acompanham a doença, retroversão uterina fixa, dor ao toque, principalmente de útero/anexos e fundo de saco, dor à mobilização do colo, aumento anexial – quando há acometimento ovariano com a formação de endometriomas – e empastamentos nodulares em fundo de saco ou espessamento dos ligamentos uterossacos.

Para melhor identificação dos nódulos e empastamentos no fundo de saco vaginal, recomenda-se examinar a paciente durante o período menstrual.

Ressalta-se que a gravidade da dor e a sua intensidade não se relacionam com a extensão ou com o estadiamento da doença; assim, uma paciente com doença mínima pode ter sintomatologia exuberante, e outra com doença avançada pode apresentar poucas queixas e poucos sintomas.

Pacientes com pequeno foco único podem apresentar muita dor pélvica, assim como pacientes com pelve extensamente comprometida por implantes de endometriose podem ser absolutamente assintomáticas.

10.6 DIAGNÓSTICO

A suspeita da doença baseia-se na história clínica, no exame físico e em exames laboratoriais. O diagnóstico definitivo é feito por videolaparoscopia diagnóstica com análise histopatológica de material obtido em cirurgia. No entanto, o diagnóstico de presunção é possível por meio da combinação de sinais, sintomas e exames laboratoriais e de imagem, permitindo iniciar um plano terapêutico de baixo risco e bem tolerado.

10.6.1 Exames laboratoriais

10.6.1.1 CA-125 – limite superior = 35 UI/mL

1. Apresenta sensibilidade e especificidade medianas, por esse motivo não é utilizado em todos os serviços;
2. A dosagem deve ser feita entre o primeiro e o terceiro dias do ciclo menstrual quando, normalmente, apresenta-se elevada. Pode ser repetida entre o oitavo e o décimo dias do ciclo. Se o valor comparativo, mesmo que normal, mostrar queda > 30% na dosagem da segunda amostra, aumenta a suspeita de endometriose; em alguns casos, no entanto, mesmo com dosagens normais, o diagnóstico da endometriose não pode ser afastado;
3. Melhor relação para endometriose estádios III e IV com doença peritoneal extensa, aderências ou endometriomas;
4. Eficácia para seguimento evolutivo e de tratamento de casos já confirmados. O marcador também pode se mostrar elevado nas pacientes com neoplasias ovarianas;
5. O CA-125 é mais útil para seguimento (*follow-up*) de pacientes tratadas do que para auxiliar no diagnóstico.

10.6.1.2 Proteína sérica amiloide A – normal até 5 UI/mL

Mais relacionada aos casos de acometimento intestinal. Foi muito utilizada até alguns anos atrás; hoje, raramente é solicitada.

10.6.1.3 Outras provas de atividade inflamatória – por exemplo, proteína C reativa

São bastante inespecíficas.

10.6.1.4 Anticardiolipinas IgM e IgG – normais até 10 UI/mL

Também são consideradas inespecíficas, mas podem se elevar nas dosagens da fase folicular inicial, entre o primeiro e o terceiro dias.

10.6.2 Exames de imagem

Podem ser de grande importância no diagnóstico. Nenhum deles pode fornecer o diagnóstico final, o qual só pode ser obtido com o estudo anatomopatológico do material colhido na videolaparoscopia. Nos últimos anos, houve intenso desenvolvimento e aperfeiçoamento de técnicas de interpretação, além da própria melhora dos equipamentos, o que permite pré-diagnosticar, com boa acurácia, lesões endometrióticas.

10.6.2.1 Ultrassonografia pélvica e transvaginal

Pode mostrar-se normal ou revelar cistos ovarianos de conteúdo espesso homogêneo, com aspecto “em vidro moído”. Alguns ultrassonografistas mais experientes conseguem evidenciar comprometimento da parede intestinal, inclusive das camadas, percentual da alça intestinal envolvida, bloqueio pélvico, nódulos retrouterinos e outros implantes. Atualmente, dá-se preferência à ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal, que permite a visualização dos focos ectópicos e determina a extensão intestinal da doença, facilitando a abordagem cirúrgica, e sendo extremamente útil quando realizada por profissional treinado para tal.

10.6.2.2 Tomografia computadorizada da pelve

Tem valor relativo, pois não visualiza bem as lesões endometrióticas. É útil no afastamento de outras hipóteses

que contemplem o diagnóstico diferencial de dor pélvica crônica, bem como na identificação de repercussões intestinais e urinárias – por exemplo, hidronefrose.

10.6.2.3 Ressonância magnética

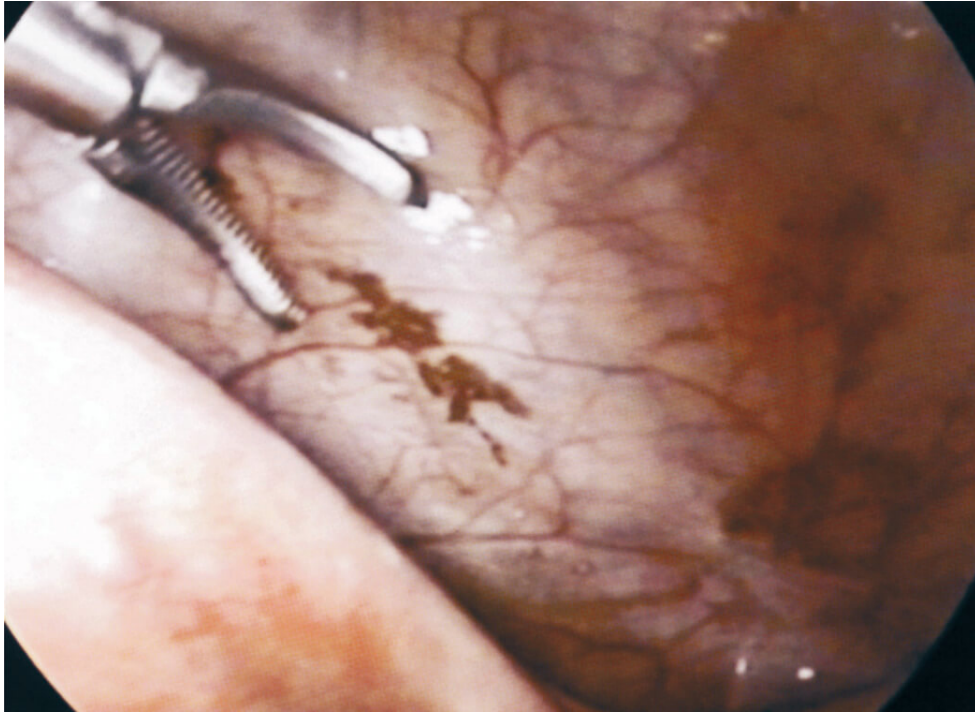
As diretrizes da European Society of Urogenital Radiology (2017) recomendam que a ressonância magnética seja considerada técnica de segunda linha, sendo solicitada após a ultrassonografia com preparo intestinal para avaliação da endometriose pélvica. É útil antes da cirurgia para estadiamento pré-operatório adequado. Alguns requisitos para a aquisição de imagens devem ser observados. Ainda não está claro se há benefício na ressonância para pacientes com alta suspeita clínica e ausência de achados ultrassonográficos e se há utilidade no preparo intestinal para o procedimento. É um exame que pode ser útil para detecção da profundidade do acometimento das lesões.

10.6.2.4 Ecocolonoscopia ou ultrassonografia transretal

Também possibilita avaliar a existência de acometimento intestinal e, quando presente, a profundidade das lesões em relação às camadas da parede intestinal – serosa, muscular, submucosa e mucosa.

10.6.2.5 Videolaparoscopia

Figura 10.5 - Focos de endometriose: visão laparoscópica



É o padrão-ouro para o diagnóstico, desde que acompanhada de confirmação anatomopatológica. É ideal, pois permite o estadiamento e pode ser utilizada como arma terapêutica. A visualização de toda a cavidade pélvica e abdominal, portanto, dos implantes endometrióticos, é possível por intermédio dessa técnica. Os implantes podem ser negros, castanhos ou marrons pelo depósito de hemossiderina (descrição clássica da lesão endometriótica) ou ter formas como lesões brancas, lesões vermelhas (“em chama de vela”), aderências e defeitos peritoneais (síndrome de Allen-Master).

10.7 CLASSIFICAÇÃO

A American Society for Reproductive Medicine classifica a endometriose de acordo com os achados intraoperatórios, que levam em consideração tamanho, profundidade, localização dos implantes endometrióticos e gravidade das aderências.

Estágios da classificação:

- 1. Estágio 1 – doença mínima:** implantes isolados e sem aderências significativas;
- 2. Estágio 2 – doença leve:** implantes superficiais com menos de 5 cm agregados e espalhados, sem aderências significativas;
- 3. Estágio 3 – doença moderada:** múltiplos implantes superficiais e profundos, aderências peritubárias e periovarianas evidentes;
- 4. Estágio 4 – doença grave:** múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas e aderências densas e firmes.

O estágio 4 corresponde à doença mais extensa, sem correlação, porém, com o prognóstico e o nível de dor. A dor é influenciada pela profundidade de implantação endometriótica e sua localização em áreas de maior inervação.

Histologicamente, ainda se divide a endometriose em superficial e profunda. A profunda é definida como uma massa de endometriose sólida situada a mais de 5 mm de profundidade no peritônio. Encontra-se, geralmente, no septo retovaginal (também conhecido como septo retocervical), reto, cólon retossigmoide, bexiga, ureter e outras estruturas fibromusculares pélvicas, como os ligamentos uterinos e a vagina.

Figura 10.6 - Classificação americana



SOCIEDADE AMERICANA DE MEDICINA REPRODUTIVA
CLASSIFICAÇÃO REVISADA DE ENDOMETRIOSE

2006

Nome do paciente _____ Data _____
 Nível I (mínimo) 1-5
 Nível II (suave) 6-15 Laparoscopia _____ Laparotomia _____ Fotografia _____
 Nível III (moderado) 16-40 Tratamento recomendado _____
 Nível IV (grave) > 40 _____
 Total _____ Prognóstico _____

PERI-TÔNIO	ENDOMETRIOSE	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
OVÁRIO	D Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	E Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	OBLITERAÇÃO POSTERIOR	Parcial	Completa	
		4	40	
OVÁRIO	ADERÊNCIAS	< 1/3 cercado	1/3-2/3 cercado	> 2/3 cercado
	D Tênuo/fino	1	2	4
	Denso	4	8	16
	E Tênuo/fino	1	2	4
	Denso	4	8	16
	TUBO	D Tênuo/fino	1	2
	Denso	4	8	16
	E Tênuo/fino	1	2	4
	Denso	4	8	16

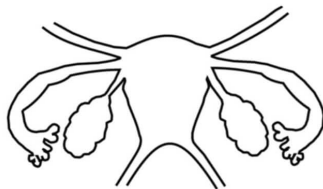
Se o final da trompa de Falópio estiver completamente encoberto, mude o ponto indicado para 16. Indicar a aparência do implante superficial do tipo vermelho [(V), vermelho, vermelho-rosa, rubro, gota vesicular; vesículas claras], branco [(A), opacos, defeitos peritoneais, amarelo-amarronzado], ou preto [(P), preto, depósitos de hemossiderina azul]. Indicar o percentual total descrito como V — %, B — % e A — %. O total deve ser igual a 100%.

Endometrioses adicionais _____

Patologia associada _____

Para ser usado com trompas e ovários normais

Para ser usado com trompas e ovários anormais



10.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Todas as doenças que cursam com dor pélvica, dispareunia e infertilidade, associadas ou isoladamente, são possíveis diagnósticos diferenciais. O estadiamento não está correlacionado à severidade dos sintomas, fato que torna a endometriose um importante diagnóstico diferencial de diversas doenças, especialmente as ginecopatias: miomatose, adenomiose, moléstia inflamatória pélvica crônica, torção ovariana, neoplasias ovarianas, gravidez ectópica e infecção do trato urinário.

Além disso, síndrome da congestão pélvica, aderências e dismenorreia primária são causas ginecológicas de dor pélvica. Diagnósticos extraginecológicos também devem ser considerados: síndrome da bexiga dolorosa, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, fibromialgia, osteíte púbica e mesmo causas neuropsicológicas, como violência física e sexual, depressão, dependência de opioides e somatização.

10.9 TRATAMENTO

A American Society for Reproductive Medicine mostra que a endometriose deve ser vista como uma doença crônica que requer um planejamento para abordagem em longo prazo. O objetivo é maximizar o tratamento medicamentoso e evitar procedimentos cirúrgicos repetidos. Por isso, a decisão terapêutica deve ser individualizada, e também se devem considerar apresentação clínica, severidade dos sintomas, localização e extensão da doença, desejo reprodutivo, idade, efeitos colaterais das medicações e taxa de complicações cirúrgicas, além do objetivo da paciente. Se o objetivo é o controle da dor, o tratamento é diferente do daquelas que buscam engravidar.

A abordagem inclui uso de analgésico, tratamento hormonal, intervenção cirúrgica e terapia combinada, visando melhorar o quadro, diminuir ou eliminar os sintomas, melhorar a qualidade de vida e evitar a progressão da doença.

10.9.1 Tratamento clínico

O princípio da terapia medicamentosa é bloquear a produção estrogênica ovariana, evitando a proliferação endometrial e o sangramento dos implantes no momento da privação hormonal. Portanto, o objetivo do tratamento é manter a paciente em amenorreia, cuja obtenção facilita a remissão e o manejo dos sintomas.

Contraceptivos orais ou injetáveis mensais/trimestrais, derivados androgênicos como danazol e gestrinona, implante subcutâneo de liberação de progestogênios e sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel: todas essas medicações de base hormonal visam promover a atrofia dos focos e alcançar um estado de hipoestrogenismo funcional.

O que define o tratamento da endometriose após a videolaparoscopia é o desejo da paciente de gestar. Pacientes que desejam gestar apresentam as maiores taxas de fertilidade nos primeiros dias subsequentes à videolaparoscopia. Para tais pacientes, não se recomenda a prescrição do tratamento medicamentoso, pois este vai interferir negativamente na fertilidade. Já para as pacientes que não desejam gestar, o arsenal terapêutico é grande. A seguir, são explicadas as bases terapêuticas do tratamento clínico da endometriose em pacientes que não desejam gestar.

10.9.1.1 Contraceptivos orais combinados

Têm a grande vantagem do baixo custo e da facilidade posológica, promovem bom controle dos sintomas e devem ser usados de modo contínuo. São ideais para o início do tratamento, pois promovem melhor atrofia dos focos ectópicos. Não há preferência por preparados específicos, e o importante é que a paciente use continuamente para permanecer em amenorreia.

10.9.1.2 Progestogênios

Podem ser administrados por via oral de forma contínua (desogestrel 75 mg, por exemplo) ou injetável (150 mg de acetato de medroxiprogesterona trimestralmente), e visam à atrofia endometrial progressiva por meio da decidualização. Os principais progestogênios empregados por via oral, atualmente, são o desogestrel e o dienogest. Por via intramuscular usa-se com frequência o acetato de medroxiprogesterona.

O tratamento pode ser feito também com o uso de implantes subcutâneos de liberação de etonogestrel, com boa resposta no decréscimo da intensidade dos sintomas relacionados à dor.

Há estudos demonstrando melhora do quadro álgico com uso de DIU de levonorgestrel, especialmente a recorrência de dismenorreia no uso após tratamento cirúrgico.

10.9.1.3 Gestrinona

Trata-se de um progestogênio com ação antiestrogênica e alguns efeitos androgênicos, como acne, seborreia e hirsutismo. Pelos seus efeitos colaterais e pela eficácia

moderada no combate aos sintomas, atualmente é pouco utilizada. A dose é de 1,25 ou 2,5 mg, VO, 2x/sem.

10.9.1.4 Danazol

É um derivado da 17-alfaetintestosterona, portanto com ação androgênica e agonista da progesterona, eliminando os picos de FSH e LH do meio do ciclo. Além disso, promove estado hipoestrogênico e hiperandrogênico, atrofiando o tecido endometrial ectópico. A dose usual é de 200 a 800 mg/d, por 6 meses. Tem efeitos colaterais nem sempre bem tolerados, motivo pelo qual tem sido cada vez menos usado e, que, muitas vezes, levam à interrupção do tratamento, como fogachos, ganho ponderal, seborreia, acne, hirsutismo e engrossamento da voz, bem como piora do perfil lipídico com elevação do LDL e diminuição do HDL. A dose utilizada é de 200 mg, VO, 2x/d.

10.9.1.5 Análogos do GnRH

Atuam na secreção das gonadotrofinas hipofisárias. Deve-se lembrar que, para haver o ciclo menstrual normal, o GnRH deve ser liberado de modo pulsátil, em picos cuja frequência oscila durante as fases proliferativa e secretora. Quando se administra uma substância análoga do GnRH, esses pulsos fisiológicos são suprimidos, assim como a secreção de FSH e LH, determinando um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico. Logo após a primeira administração dessas drogas, pode haver fase de ação agonista, com aumento da produção de FSH e LH e dos esteroides sexuais, seguido por dessensibilização dos receptores de GnRH por meio de *down-regulation*, com supressão do FSH, do LH e dos esteroides sexuais. Por determinarem um estado de “menopausa artificial” ou “pseudomenopausa”, alguns

efeitos colaterais característicos da síndrome do climatério podem ser referidos: fogachos, atrofia vaginal, insônia, cefaleia, depressão. No entanto, uma das principais consequências deletérias do uso dos análogos do GnRH é a perda de massa óssea, o que limita seu uso ao período máximo de 6 meses. É possível reduzir os efeitos colaterais e a perda óssea com a associação de pequenas doses de estrogênios ao tratamento, método conhecido como *add-back therapy*, utilizando estrogênios conjugados 0,625 mg/d. Apesar de excelentes para o controle dos sintomas de endometriose, os análogos do GnRH são reservados para casos específicos em função dos seus efeitos colaterais.

Quadro 10.1 - Análogos do GnRH

Drogas	Vias	Doses	Frequências
Goserrelina	SC	10,8 mg	Trimestral
Buserelina	IN	3x 300 mg	Diária
Nafarelina	IN	2x 200 mg	Diária
Leuprolida – leuprorrelina	SC	1 mg	Diária
	IM	3,75 mg	Mensal
	IM	11,25 mg	Trimestral
Triptorrelina	IM	3,75 mg	Mensal

10.9.1.6 DIU com levonorgestrel

A liberação contínua de progesterona promove a atrofia do endométrio e a regressão dos focos de endometriose. As pacientes que entram em amenorreia com o uso do endoceptivo apresentam excelentes taxas de regressão dos sintomas algícos cíclicos.

10.9.1.7 Inibidor da aromatase

O tratamento é reservado para pacientes que continuam com sintomas refratários apesar do uso de agonista de GnRH. Isso porque existem poucos estudos sobre seu uso prolongado na endometriose. Usualmente, administram-se anastrozol 1 mg/d ou letrozol 2,5 mg/d, por via oral. Esses medicamentos parecem regular a formação de estrogênio local nas lesões endometrióticas e inibir a produção de estrogênio no ovário e na periferia. É muito raro haver necessidade da sua prescrição na atualidade.

10.9.1.8 Considerações do tratamento empírico

Na dependência da droga utilizada para o tratamento, podem-se apresentar alguns efeitos colaterais. Os efeitos mais simples são decorrentes dos anticoncepcionais, como cefaleia e mastalgia. Quando se empregam os derivados androgênicos, como gestrinona e danazol, os efeitos virilizantes são muito exacerbados, principal motivo da baixa recomendação atual. Com os análogos do GnRH, instala-se um bloqueio hormonal completo temporário, e a paciente pode apresentar sintomas típicos da síndrome do climatério, como fogachos, atrofia vaginal etc. Pode haver, também, perda de massa óssea considerável, o que limita o tempo de uso, não devendo ultrapassar 6 meses. O uso de inibidor da aromatase por tempo prolongado está relacionado com perda da massa óssea e desenvolvimento de cisto folicular ovariano.

Tendo em vista a alta prevalência de endometriose e a morbidade do procedimento que leva ao diagnóstico definitivo, o tratamento empírico tem sido recomendado pelos *guidelines* e entidades respeitadas no mundo. A abordagem inicial para mulheres com sintomas leves a moderados, que não desejam engravidar no momento, sem evidência de endometriomas maiores de 4 cm na ultrassonografia e sem sinais de obstrução ureteral e/ou intestinal é a prescrição de contraceptivos contínuos. Na ausência de contraindicação ao uso de estrogênios, lança-se mão dos contraceptivos combinados. Já para as que têm contraindicação, são preferidos os anticoncepcionais com apenas progestogênios. A mulher deve ser reavaliada em 3 a 4 meses, mantendo a terapêutica em caso de melhora dos sintomas até a manifestação do desejo de engravidar ou o alcance da menopausa.

Para mulheres com sintomas severos e não responsivas à terapia descrita ou com evidência de lesões anexiais sugestivas de endometriomas, é indicada a laparoscopia diagnóstica, se não realizada ainda. Para pacientes que desejam gestar e preenchem critérios para infertilidade – 1 ano de tentativas sem sucesso –, também estará indicada a videolaparoscopia.

10.9.2 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico permite o diagnóstico histológico e o estadiamento da doença, conforme já relatado para a videolaparoscopia, bem como reduz o quadro de dor por meio da destruição dos implantes endometrióticos, e acesso a cisto ou massa pélvicos. Considera-se cirurgia nos seguintes casos: dor persistente, apesar da tentativa de tratamento por 6 a 12 meses; contraindicação ou recusa do tratamento clínico;

necessidade de material para diagnóstico histopatológico; exclusão de malignidade na massa anexial; obstrução intestinal ou do trato urinário, endometriomas ovarianos com diâmetro superior a 4 cm, acometimento de apêndice (por ser um diferencial de tumor carcinoide), de íleo (pelo risco de oclusão intestinal) e de ureter (pelo risco de exclusão renal).

10.9.2.1 Planejamento cirúrgico

O planejamento cirúrgico deve considerar o resultado cirúrgico desejado pela paciente, aconselhamento sobre a extensão e abordagem da cirurgia programada com seus possíveis riscos – lesão, principalmente da bexiga e do intestino, possibilidade de redução da reserva ovariana, além do próprio ato operatório em si. O ideal é que, a partir do momento da indicação cirúrgica, o tratamento seja resolutivo, avaliando-se a necessidade de equipe cirúrgica multidisciplinar (urologista, cirurgião geral e proctologista). Eventualmente, apenas uma videolaparoscopia pode não ser suficiente para o tratamento; não raro é necessária a reabordagem videolaparoscópica. Todavia, o ideal é o menor número possível de intervenções cirúrgicas. As cirurgias laparotômicas também podem ser realizadas para diagnóstico e tratamento, porém têm a desvantagem de limitar a visualização da cavidade pélvica e abdominal e cursar com maior formação de aderências que podem ocasionar persistência da dor pélvica.

O tratamento cirúrgico é dividido em conservador – primeira linha – e definitivo. No primeiro, executam-se a ablação ou excisão dos focos, a lise de aderências e a investigação da permeabilidade tubária. Estudos mostraram resultados semelhantes na redução da dor para excisão e ablação laparoscópica.

O tratamento definitivo inclui ooforectomia bilateral com ou sem histerectomia, reservada para casos de manejo difícil com falha de outras opções terapêuticas e de prole constituída. Tal prática leva à menopausa precoce, com sintomas vasomotores, perda óssea e impacto cardiovascular. Nessas pacientes, uma pequena quantidade de tecido ovariano pode sobrar após cirurgia na pelve congelada, contribuindo para síndrome do ovário remanescente, que cursa com recorrência da dor pélvica.

No climatério, a terapia de reposição hormonal de pacientes com histórico de endometriose pode ser realizada. Mesmo em pacientes submetidas à histerectomia, a terapia de reposição hormonal deve ser combinada de estrogênios e progestogênios para que não ocorra o estímulo de estrogênio isolado sobre o foco ectópico, o que poderia piorar a evolução da doença.

10.9.2.2 Endometrioma

A abordagem do endometrioma visa à melhora dos sintomas, prevenção de complicações relacionadas com massa anexial – ruptura e torção –, exclusão de malignidade, quando tem aparência atípica e volume grande, melhora da subfertilidade e preservação da função ovariana. É possível fazer acompanhamento clínico e ultrassonográfico semestral por 2 anos em mulheres assintomáticas e com imagem < 4 cm.

O tratamento cirúrgico está indicado quando o endometrioma apresenta 4 cm ou mais. O padrão-ouro é a ooforoplastia com cistectomia – ressecção da cápsula do endometrioma –, de menor recidiva do que ablação e fenestração no âmbito do tratamento cirúrgico conservador. Como tratamento

definitivo, a ooforectomia é reservada para recorrência e preocupação da paciente com malignidade.

10.9.3 Prevenção de recidiva

A recidiva acontece em cerca de 40% dos casos. A forma mais eficaz de preveni-la ou retardá-la é a gravidez, com maiores chances de ocorrer a reincidência em até 1 ano a partir da cirurgia. Se esse não é o desejo da paciente, os anticoncepcionais hormonais ou o dispositivo intrauterino de progesterona permitem controle razoável da doença. A histerectomia isolada não impede a recidiva, e a ooforectomia deve ser evitada em pacientes jovens, com ou sem desejo reprodutivo, exceto em casos extremos.

10.10 ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

A endometriose pode levar à infertilidade tanto nos estágios mais avançados, por alterações anatômicas causadas pelas aderências ou cistos endometrióticos, quanto nos mais iniciais. Estima-se que 50% dos casos apresentam infertilidade associada.

Nos estágios iniciais, já se demonstra um microambiente peritoneal desfavorável à gestação. Existem os distúrbios ovulatórios – com altas taxas de anovulação –, a síndrome do folículo luteinizado não roto e as alterações nas concentrações de substâncias inflamatórias e células no fluido peritoneal, capazes até de fagocitar gametas e embriões. Nos primeiros meses após a ressecção ou cauterização de todos os focos visíveis de endometriose é quando a paciente apresenta as maiores chances de gestação

espontânea. O tratamento da infertilidade por endometriose pode seguir as etapas clínico-cirúrgicas já descritas, porém a obtenção de gestação pode ser difícil, podendo requerer técnicas de reprodução assistida de baixa e alta complexidades. Quando a endometriose é classificada como grave (estádios III e IV), o auxílio da reprodução assistida de alta complexidade é extremamente comum. Nesse caso, o tratamento cirúrgico deve ser realizado previamente para melhor sucesso da terapia de reprodução assistida. As técnicas de reprodução assistida indicadas para pacientes com endometriose são a Fertilização *In Vitro* (FIV) ou a injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).

10.11 ENDOMETRIOSE E CÂNCER

De acordo com uma meta-análise publicada em 2012, foi observado que a doença aumenta o risco de câncer de ovário em duas a três vezes, principalmente dos tumores epiteliais de baixo grau, incluindo os adenocarcinomas endometrioides, os tumores *borderline* serosos e os adenocarcinomas de células claras. Ainda não se sabe exatamente onexo causal dessa associação, mas os estudos demonstraram resultados estatisticamente significativos.

Qual é o **objetivo** do **tratamento** da **endometriose**?

A endometriose é uma patologia que cursa com tecido endometrial fora da cavidade uterina. As pacientes podem ser assintomáticas ou apresentar dor pélvica cíclica, dispareunia e/ou infertilidade. Como os sintomas são associados ao período menstrual, o objetivo do tratamento é que a paciente entre em amenorreia. Métodos hormonais ou outros métodos de bloqueio do eixo são usados no arsenal terapêutico com o intuito de cumprir esse objetivo.

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA - DIP

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Camila Martim Sequeira Neto

Tiago José de Oliveira Gomes

Jader Burtet

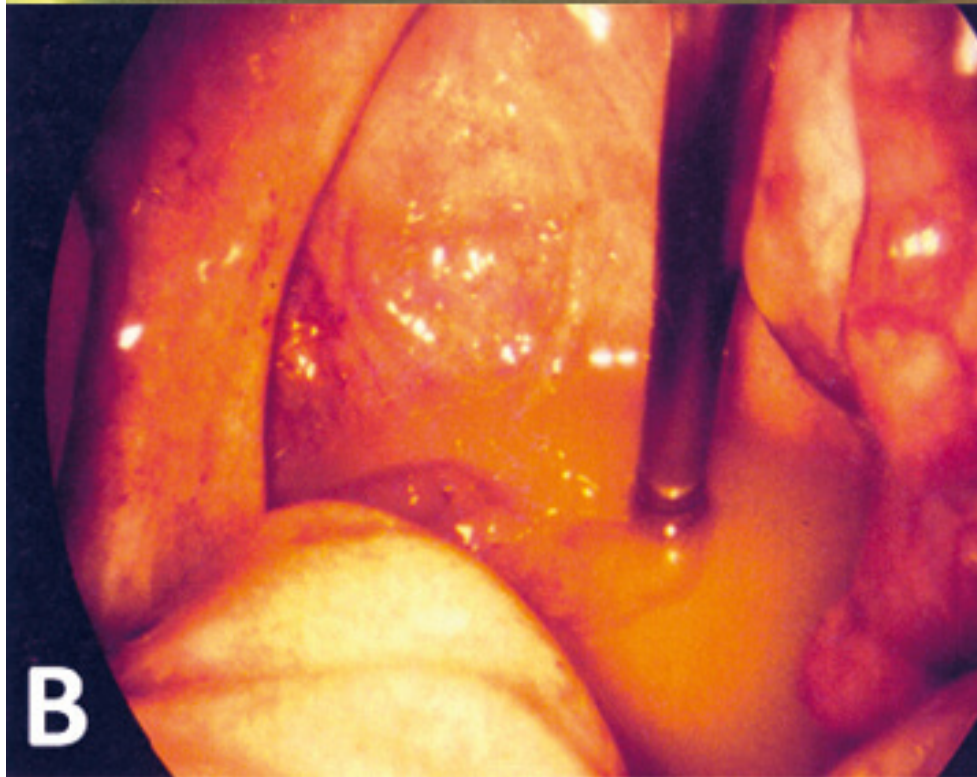
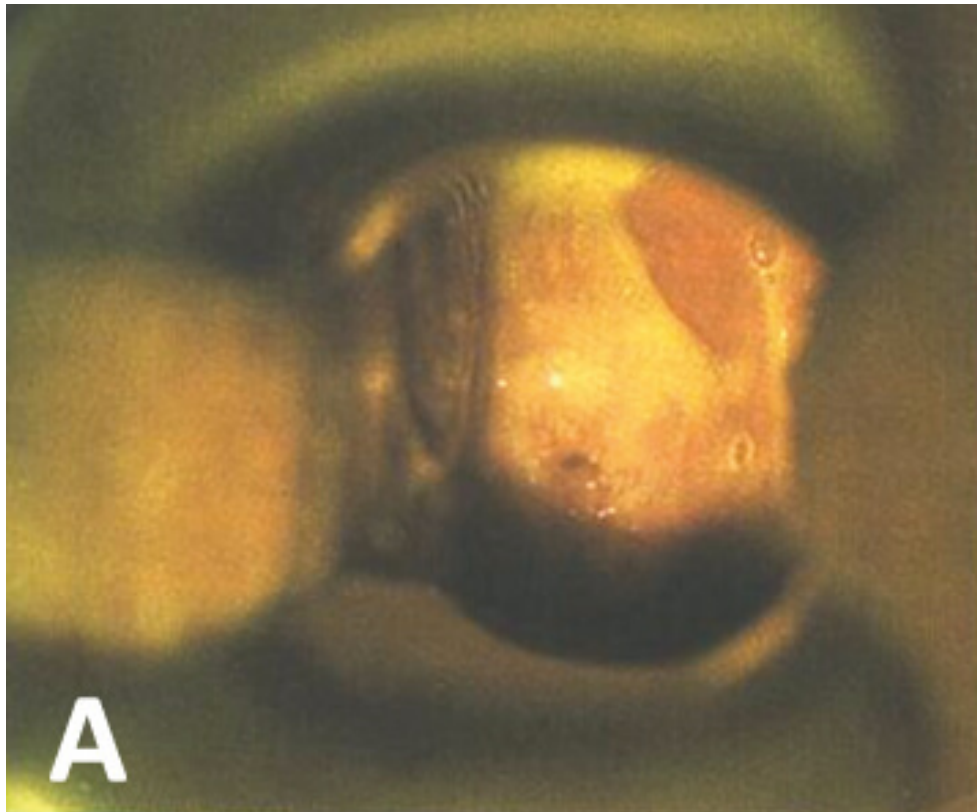


Quais são as **indicações** de **internação** nas pacientes com doença **inflamatória pélvica**?

11.1 DEFINIÇÃO

A Doença Inflamatória Pélvica (DIP) é definida como um quadro infeccioso que acomete o trato genital superior feminino, isto é, acima do orifício interno do colo do útero, podendo envolver endométrio, miométrio, tubas uterinas e ovários e ainda disseminar-se para a cavidade pélvica. Trata-se, portanto, de um conjunto de doenças inflamatórias/infecciosas. Não se incluem nessa definição os processos infecciosos ou inflamatórios decorrentes de manipulações cirúrgicas prévias ou do ciclo gravídico-puerperal.

Figura 11.1 - (A) Exame especular visualizando processo inflamatório da cérvice uterina com saída de exsudato mucopurulento e (B) imagem laparoscópica com salpingite e líquido purulento na cavidade



11.2 ETIOPATOGENIA

Diversos agentes causadores de vulvovaginites e cervicites podem estar envolvidos na etiopatogenia. Porém, os agentes sabidamente mais importantes são *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. Além destes, há notável quantidade de patógenos que compõem a flora polimicrobiana característica da doença inflamatória pélvica. Esses micro-organismos podem ser bactérias Gram positivas e Gram negativas aeróbias e anaeróbias, entre as quais salientamos micro-organismos comuns da microbiota vaginal – *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae* –, além de *Mycoplasma hominis*, *Escherichia coli* e *Ureaplasma urealyticum*. Nas pacientes usuárias de DIU, pode ocorrer DIP por *Actinomyces israelii*. O protozoário *Trichomonas vaginalis* costuma provocar, mais frequentemente, vulvovaginite. Todavia, em alguns casos pode evoluir também para DIP.

A diferença do agente etiológico principal se traduz no quadro clínico diverso. Quando a DIP é causada pelo gonococo (*N. gonorrhoeae*), o quadro clínico tende a ser mais exuberante, com dor pélvica aguda, leucorreia purulenta abundante e instalação mais abrupta dos sintomas; quando causada, basicamente, pela clamídia, o quadro tende a ser mais insidioso e menos exuberante, com sintomas de longo prazo e de menor intensidade, muitas vezes só se revelando pelas consequências tardias de infertilidade por fator tuboperitoneal. Obviamente, nem sempre essa regra é exata; pode haver uma miscelânea da intensidade de sintomas e do tempo de aparecimento.

11.3 FISIOPATOLOGIA

A ascensão das bactérias pela vagina e pelo colo do útero acontece, preferencialmente, no período pós-menstrual,

quando condições locais de pH, abertura do orifício uterino e contratilidade uterina favorecem a dinâmica ascendente. Os agentes ascendem pela endocérvice, causando endocervicite aguda, continuam a subir pelo endométrio, provocando endometrite, e progridem até as tubas, levando à salpingite. Quando se encontra dentro das tubas, a infecção pode seguir dois cursos: se as fímbrias se ocluírem como meio de proteção, a infecção ficará restrita àquele ambiente, levando ao aparecimento de piossalpinge no quadro agudo e hidrossalpinge como consequência futura por destruição do epitélio endotubário. Nos casos em que não houve tempo de as tubas se ocluírem, a infecção pode atingir a cavidade pélvica, desenvolvendo pelviperitonite com abscesso no fundo de saco de Douglas ou no tubo ovariano. Nessas circunstâncias, o material purulento pode atingir as goteiras parietocólicas, e no lado direito chega à cápsula de Glisson, levando à peri-hepatite, denominada síndrome de Fitz-Hugh-Curtis, com dor e desconforto que simulam quadro de colecistite aguda.

11.4 FATORES DE RISCO

Alguns fatores são considerados de risco para o desenvolvimento da DIP:

1. Vulvovaginites e/ou cervicites concomitantes;
2. Múltiplas parcerias sexuais;
3. Início precoce da vida sexual;
4. Faixa etária abaixo dos 25 anos;
5. Nuliparidade;
6. Classes econômica e social baixas;
7. História prévia de DIP ou infecções sexualmente transmissíveis;
8. Tabagismo;

9. Dispositivo intrauterino – somente nos primeiros 20 dias após a inserção;
10. Uso de tampões e duchas vaginais;
11. Não uso de preservativos nas relações sexuais.

11.5 DIAGNÓSTICO

Deve basear-se nos sinais e nos sintomas durante anamnese e exame físico detalhados. Eventualmente, necessita de complementação com exames subsidiários. O diagnóstico clínico permanece como a abordagem principal na DIP.

Na anamnese e no exame físico, as principais queixas e achados na DIP são dor pélvica, corrimento vaginal, dispareunia, dor à palpação uterina e/ou anexial ao toque bimanual, dor à mobilização do colo uterino e massa ou espessamento anexial. Esses sintomas podem ser isolados ou coexistir.

Há uma corrente de estudos que defende a subdivisão dos critérios para DIP em maiores, menores e específicos – ou elaborados –, segundo a qual são necessários, para o diagnóstico, três critérios maiores + um critério menor ou a presença de um critério elaborado.

Subdivisão dos critérios:

1. Critérios maiores:

- a) Dor à palpação anexial;
- b) Dor à mobilização do colo uterino;
- c) Dor pélvica infrapúbica.

2. Critérios menores:

- a) Febre: temperatura oral $> 38,3$ °C ou temperatura axilar $> 37,5$ °C;
- b) Secreção vaginal e/ou endocervical purulenta;

- c) Massa pélvica;
- d) Leucocitose ao hemograma;
- e) Proteína C reativa elevada;
- f) Mais de cinco leucócitos por campo de aumento em secreção de endocérvice avaliada à microscopia;
- g) Comprovação laboratorial de infecção cervical por gonococo, *Chlamydia* ou *Mycoplasma*.

3. Critérios elaborados:

- a) Evidência histopatológica de endometrite;
- b) Presença de abscesso túbulo-ovariano ou no fundo de saco de Douglas aos exames de imagem;
- c) Laparoscopia evidenciando doença inflamatória pélvica.

Exames subsidiários – podem ser solicitados, mas não são necessários quando o quadro clínico é típico:

- 1. Leucograma:** monitorização da infecção e sua evolução com a terapêutica;
- 2. Urocultura:** afastamento de infecção urinária;
- 3. Provas de atividade inflamatória – velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa:** costumeiramente elevadas;
- 4. Microscopia vaginal:** presença de polimorfonucleares;
- 5. Pesquisa microbiológica:**
 - a) Cultura de material da endocérvice com antibiograma ou NAAT para *N. gonorrhoeae*;
 - b) Pesquisa de clamídia no material da endocérvice, uretra, de laparoscopia ou punção de fundo de saco posterior;
- 6. Provas de funções renal e hepática e coagulograma:** casos de comprometimento sistêmico;
- 7. Ultrassonografias pélvica e transvaginal:** avaliação de coleções ou de abscessos pélvicos;
- 8. Tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética:** avaliação de coleções pélvicas, localização precisa e análise da extensão do processo, bem como acometimento de estruturas adjacentes e exclusão de diagnósticos diferenciais;

- 9. **Videolaparoscopia:** diagnóstico e tratamento;
- 10. **Beta-HCG:** afastamento de complicações obstétricas;
- 11. **Sorologias:** afastamento de infecções sexualmente transmissíveis.

11.6 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

A DIP tem, como diferenciais, as doenças infecciosas e inflamatórias que apresentam sintomas semelhantes – dor pélvica ou abdominal, febre e comprometimento do estado geral. Assim, os diferenciais podem ser outras ginecopatias ou doenças não ginecológicas.

Dor no abdome inferior associada a quadro febril na mulher é queixa frequente nos prontos-socorros e um desafio diagnóstico devido às suas possíveis causas.

Diagnóstico diferencial:

1. Causas ginecológicas:

- a) Vulvovaginites;
- b) Cervicites;
- c) Pólipos;
- d) Endometriose;
- e) Torção de ovário, ruptura de cisto de ovário;
- f) Degeneração de mioma, torção de mioma.

2. Causas obstétricas:

- a) Gravidez ectópica;
- b) Abortamento séptico.

3. Causas não ginecológicas:

- a) Apendicite;
- b) Diverticulite;
- c) Litíase urinária;
- d) Infecção do trato urinário ou digestivo;
- e) Nefrolitíase;

f) Doenças inflamatórias intestinais – retocolite ulcerativa idiopática, doença de Crohn e síndrome do intestino irritável.

11.7 CONDUTA E OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível com antibioticoterapia de amplo espectro contra os principais agentes causadores da doença, pois atrasos nessa etapa podem implicar graves danos ao sistema reprodutivo feminino.

Se não houver critérios de internação, a terapêutica deve ser ambulatorial, com antibióticos visando à cobertura de flora polimicrobiana Gram positiva e Gram negativa, tanto aeróbia quanto anaeróbia. Segundo o Ministério da Saúde, os esquemas possíveis estão relacionados no Quadro 11.1.

Quadro 11.1 - Esquemas terapêuticos para doença inflamatória pélvica

Tratamento	Primeira opção	Segunda opção	Terceira opção
Ambulatorial	Ceftriaxona 500 mg, IM, dose única + doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2x/d, por 14 dias + metronidazol 250 mg, 2 comprimidos, VO, 2x/d, por 14 dias	Cefotaxima 500 mg, IM, dose única + doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2x/d, por 14 dias + metronidazol 250 mg, 2 comprimidos, VO, 2x/d, por 14 dias	--

Hospitalar	Ceftriaxona 1g, IV, 1x/d, por 14 dias + doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2x/d, por 14 dias + metronidazol 400 mg, IV 2x/d por 14 dias	Clindamicina 900 mg, IV, 3x/d, por 14 dias + gentamicina (IV ou IM): dose de ataque 2 mg/kg; dose de manutenção: 3 a 5 mg/kg/d, por 14 dias	Ampicilina-sulbactam 3 g, IV, 4x/d, por 14 dias + doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2x/d, por 14 dias
------------	--	---	---

A indicação de associação do metronidazol envolve a coexistência de anaeróbios muito frequentemente nas pacientes com DIP. Portanto, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com ISTs (última edição 2019) recomenda a sua associação à doxiciclina – antibiótico para *Chlamydia* – e à ceftriaxona – antibiótico para o gonococo.

A maioria dos *guidelines* não tem mais recomendado o uso de quinolonas para o tratamento do gonococo, tendo em vista o surgimento de cepas resistentes.

Observe que a primeira opção para tratamento hospitalar inclui a ceftriaxona, a doxiciclina e o metronidazol. Os critérios de internação hospitalar são:

1. Abscesso tubo-ovariano;
2. Gravidez;
3. Ausência de resposta clínica após 72 horas do início de antibioticoterapia oral;
4. Intolerância a antibióticos orais ou dificuldade para seguimento ambulatorial;
5. Estado geral grave, com vômitos e febre;
6. Dificuldade para exclusão de emergências cirúrgicas – exemplos: apendicite, gravidez ectópica.

Preconiza-se a melhora clínica das pacientes com DIP nos 3 primeiros dias após o início do tratamento antimicrobiano. Em caso de piora do quadro, devem-se considerar outros exames de imagem, como ultrassonografia pélvica transvaginal, ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada axial, para avaliar diagnósticos diferenciais ou complicações da DIP. Também se orienta retorno ambulatorial para seguimento na primeira semana após a alta hospitalar, observando-se abstinência sexual até a resolução clínica.

Não há evidências que indiquem a necessidade de remoção do DIU nas portadoras de DIP. Entretanto, esse assunto ainda é motivo de controvérsia entre os principais *guidelines* sobre o tema. Segundo o Ministério da Saúde, não é necessária a remoção. Caso exista indicação, a retirada deve ser realizada somente após as 2 primeiras doses do esquema antibiótico. Nesse contexto, as pacientes devem ser orientadas sobre o uso de preservativo masculino ou feminino.

Não se deve descuidar do tratamento dos parceiros sexuais, com ceftriaxona, 500 mg, IM, dose única, e azitromicina, 1 g, VO, dose única. Esse tratamento deve ser instituído após a convocação do parceiro para realizá-lo.

11.8 CONDUTA NO ABSCESSO TUBO-OVARIANO

A presença de abscesso tubo-ovariano é uma ameaça à vida, por isso o tratamento é feito em unidade hospitalar. A escolha da terapia antimicrobiana de largo espectro com ou sem abordagem cirúrgica vai depender da condição clínica da

paciente e da característica do abscesso com sinais sugestivos de ruptura.

A maioria das pacientes é candidata a manejo com antibiótico venoso com cefoxitina e doxiciclina (Quadro 11.1) e monitorização clínica e laboratorial por 48 a 72 horas. As candidatas ao tratamento medicamentoso são apenas pacientes hemodinamicamente estáveis, sem sinais de ruptura do abscesso tubo-ovariano, com boa resposta clínica ao uso do esquema antibiótico. O tamanho do abscesso não indica obrigatoriamente tratamento cirúrgico – quando há ausência de outras indicações para esse tipo de intervenção.

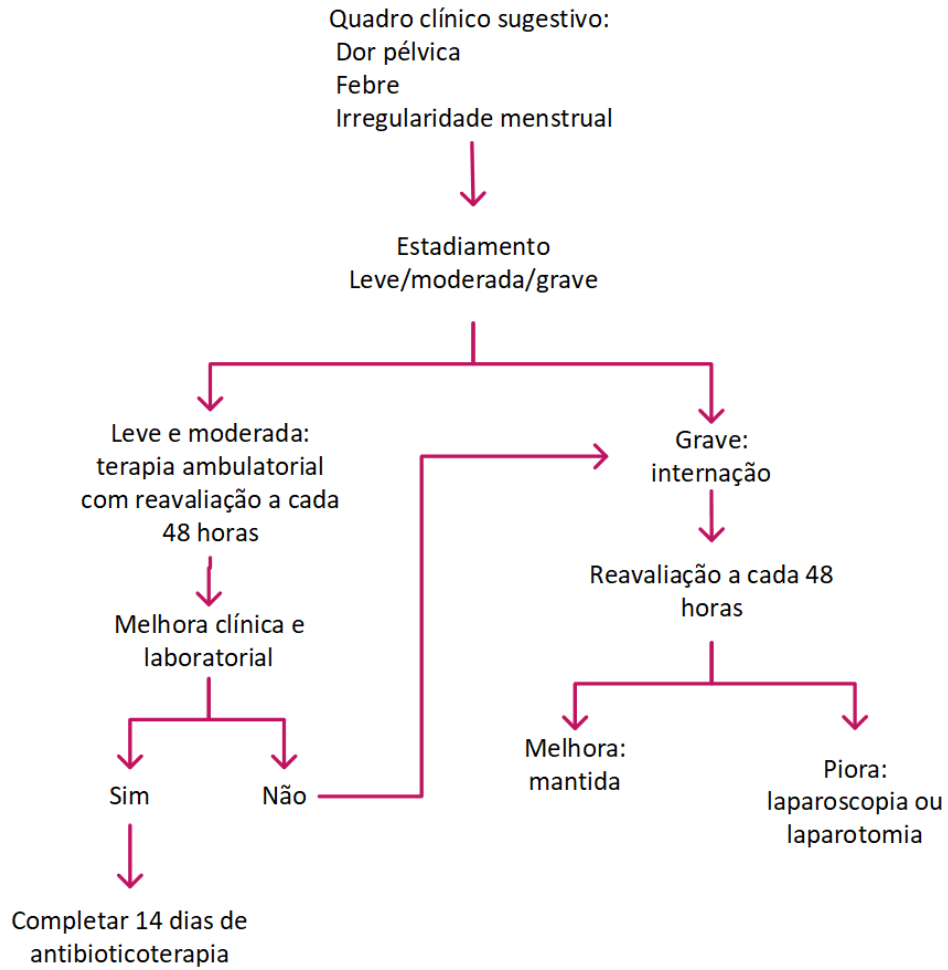
Os critérios para falha do antimicrobiano são: persistência ou início de febre; dor abdominal persistente ou com piora; aumento da massa pélvica; piora/persistência da leucocitose; sinais de sepse. Deve-se repetir o exame de imagem a cada 3 dias ou antes, em caso de piora clínica.

Em caso de má resposta em 72 horas ou se, já de início, há abdome agudo, indica-se o tratamento cirúrgico que, se possível, deve acontecer por via laparoscópica. Os objetivos da videolaparoscopia são avaliar a cavidade – visão ampla – e delimitar a real extensão do processo patológico, evitando condutas desnecessariamente agressivas. Além disso, com essa técnica, é possível colher a secreção purulenta para análise da flora envolvida, lavar a cavidade evitando a formação de aderências e afastar outros diagnósticos diferenciais. Ademais, deve ser usado tratamento sintomático com analgésicos, antitérmicos e antieméticos.

11.8.1 Principais características da doença inflamatória pélvica

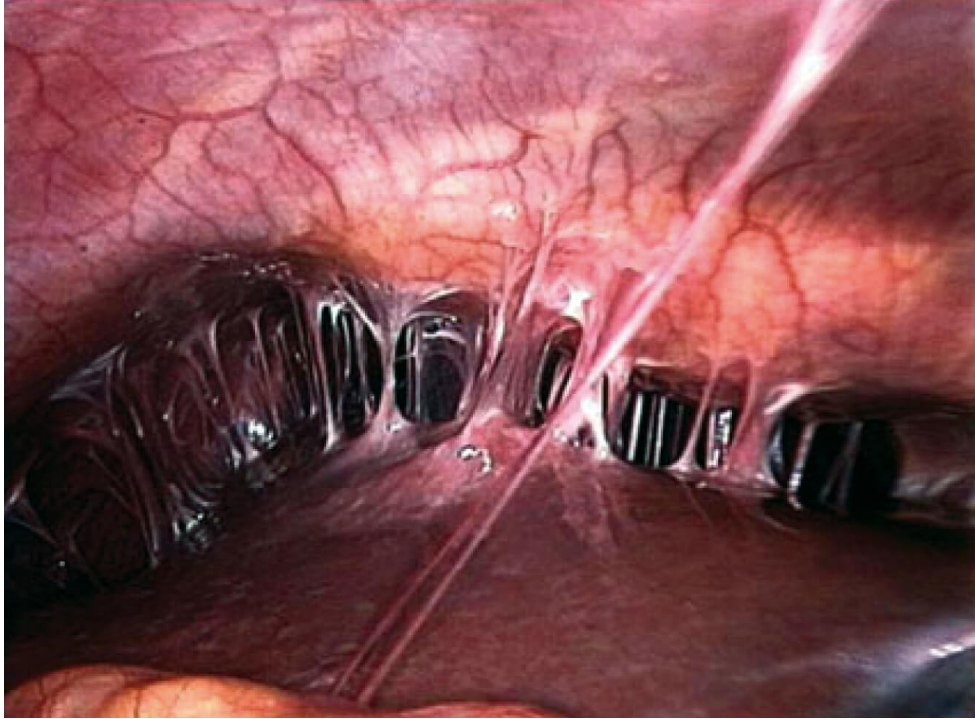
1. Os agentes etiológicos mais comuns são *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*;
2. A via de infecção é a ascendente. A sintomatologia da *N. gonorrhoeae* é mais aguda e abrupta, enquanto os sintomas da *C. trachomatis* apresentam-se mais insidiosos, causando aderências pélvicas e abscessos tubo-ovarianos cronicamente;
3. Os principais fatores de risco são promiscuidade, vulvovaginites, pacientes jovens, nuliparidade, tabagismo e classe econômica baixa;
4. Os principais diagnósticos diferenciais são apendicite, gravidez ectópica, cervicites, endometriose, doença de Crohn, nefrolitíase etc.;
5. A DIP leve a moderada é tratada ambulatorialmente, enquanto a DIP grave deve ser tratada em ambiente hospitalar, utilizando-se antibioticoterapia polimicrobiana e, se necessário, tratamento cirúrgico, sendo a via laparoscópica a preferencial.

Figura 11.2 - Conduta diante de suspeita



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 11.3 - Aderências peri-hepáticas: sequelas da síndrome de Fitz-Hugh-Curtis



Fonte: site Medscape.

11.9 COMPLICAÇÕES

Um dos objetivos do tratamento é procurar impedir a complicação imediata mais comum, o abscesso tubo-ovariano. A complicação tardia mais frequente é a infertilidade, por volta de 30%; além disso, aumentam as chances de gravidez ectópica em até 10 vezes. As sequelas de DIP não tratada são causas muito prevalentes de infertilidade no Brasil. Outras complicações são algia pélvica crônica, hidrossalpinge e síndrome de Fitz-Hugh-Curtis – aderências peri-hepáticas.

Quais são as **indicações** de **internação** nas pacientes com doença **inflamatória pélvica**?

A doença inflamatória pélvica (DIP) ocorre pela ascensão de germes no trato reprodutor feminino. Os dois principais agentes etiológicos são o gonococo e a *Chlamydia*. O tratamento pode ser ambulatorial ou hospitalar. As indicações de internação são: abscesso tubo-ovariano, gravidez, ausência de resposta clínica após 72 horas do início de antibioticoterapia oral, intolerância a antibióticos orais ou dificuldade para seguimento ambulatorial, estado geral grave, com vômitos e febre, dificuldade para exclusão de emergências cirúrgicas, por exemplo: apendicite, gravidez ectópica.

MIOMA UTERINO

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Camila Martim Sequeira Neto

Tiago José de Oliveira Gomes

Jader Burtet

12

Paciente **nuligesta** com mioma **submucoso** de 2 cm apresentando **menstruações** com fluxo **intenso** e duração **prolongada**. Qual é o **tratamento**?

12.1 INTRODUÇÃO

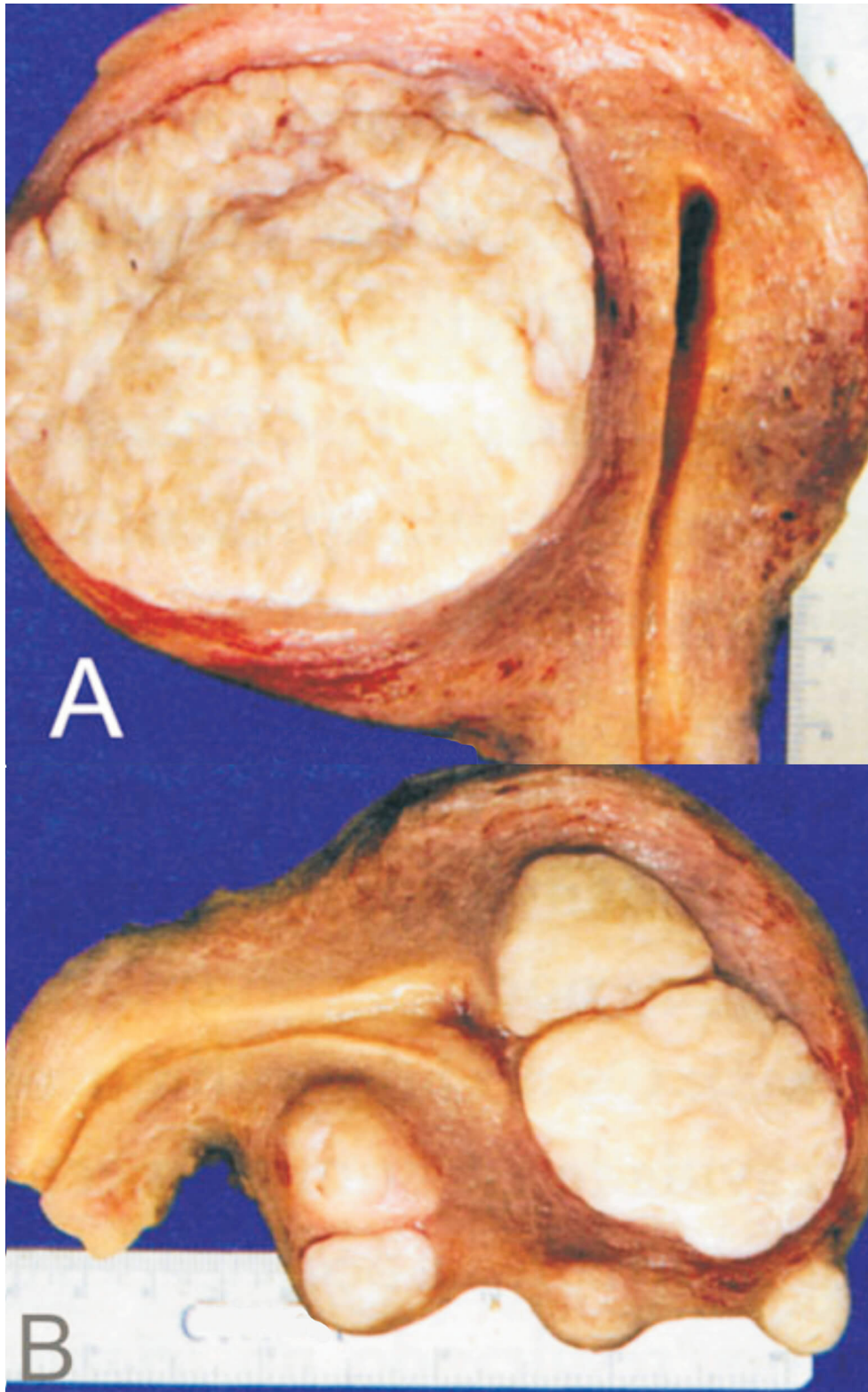
Mioma, leiomioma ou fibroma uterino é um tumor benigno das células do miométrio. Trata-se do tumor pélvico mais frequente entre as mulheres.

O mioma uterino atinge cerca de 20 a 30% da população feminina em idade reprodutiva e mais de 40% com idade superior a 40 anos. Altamente prevalente, sua etiopatogenia

decorre do estímulo estrogênico nas células miometriais. Os estudos de biologia molecular evidenciam que a ação do estrogênio em uma única célula miometrial pode provocar a sua hiperplasia com consequente geração do leiomioma. Em outras palavras, o mioma é um tumor benigno de origem monoclonal.

Assim, os miomas tendem a surgir e crescer durante a menacma e a regredir na pós-menopausa.

Figura 12.1 - (A) Leiomioma uterino – nódulo facilmente enucleável – e (B) múltiplos leiomiomas uterinos



12.2 ETIOPATOGENIA

Trata-se de uma neoplasia benigna de células musculares lisas do miométrio. O crescimento do mioma depende de estímulos dos hormônios esteroides, de fatores de crescimento, em especial o VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*, ou fator de crescimento endotelial vascular) e citocinas. Além disso, o depósito constante de colágeno na matriz extracelular estimula o crescimento dos nódulos, e é nessa matriz que atuam os fatores angiogênicos, os quais incentivam a formação vascular que nutre o tumor. A ação dos esteroides sobre os miomas é nítida; sabe-se que o estrogênio estimula o crescimento dos nódulos miomatosos na menacma e durante a gestação, e o hipoestrogenismo da menopausa favorece sua regressão.

O papel da progesterona sobre o crescimento dos miomas é discutível; há até pouco tempo pensava-se que a progesterona inibia seu crescimento, mas hoje existe uma tendência a se acreditar no contrário, pois é justamente sob a ação da progesterona na segunda fase do ciclo que encontramos o maior número de mitoses no miométrio, favorecendo o crescimento do tumor. Nessa perspectiva, o uso dos moduladores seletivos do receptor da progesterona tem mostrado importante impacto terapêutico em alguns estudos. Todavia, o real papel da progesterona e dos progestogênios sobre o comportamento dos miomas ainda não está bem estabelecido. Outra substância importante para entender a ação esteroidal sobre o mioma é a enzima aromatase, presente no local.

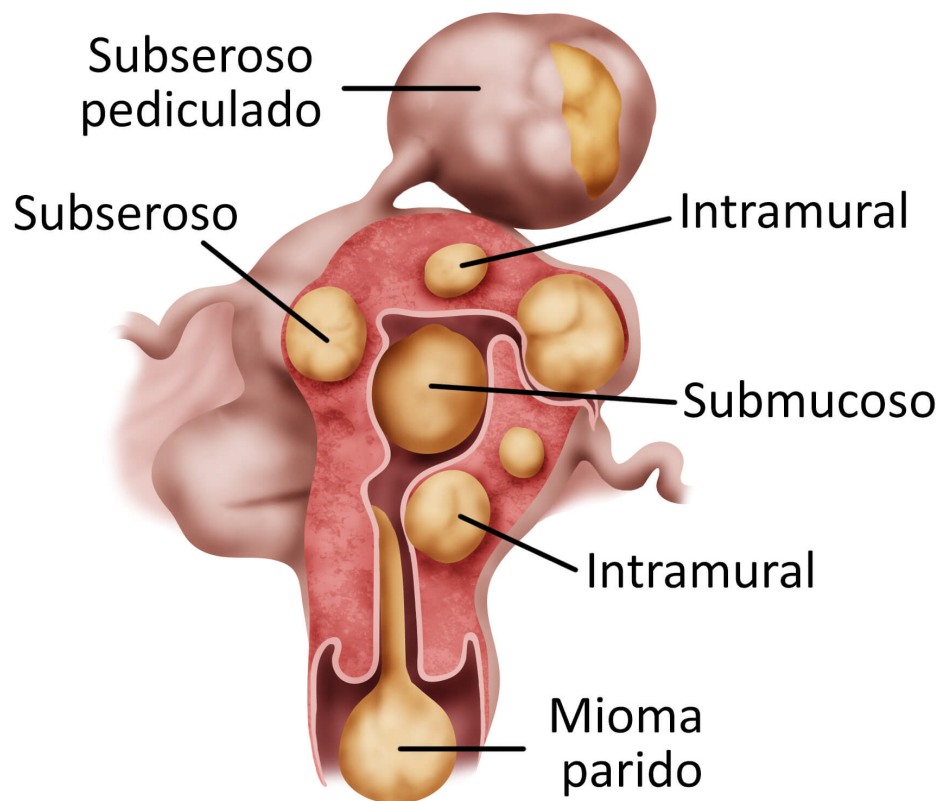
Convém lembrar que a aromatase é uma enzima que converte androgênios em estrogênios. Ela é habitualmente produzida nas células granulosas dos folículos ovarianos, mas também pode ser encontrada no tecido adiposo, tecido musculoesquelético, fígado e miométrio. A presença de

aromatização local pode provocar o crescimento dos miomas pelo estímulo estrogênico. Isso, em parte, pode explicar a alta frequência da coexistência de miomatose com adenomiose e endometriose, todas doenças estrogênio-dependentes.

Ainda, durante a gestação, a maioria dos estudos revela o crescimento dos miomas, o que pode estar relacionado à ação da gonadotrofina coriônica humana.

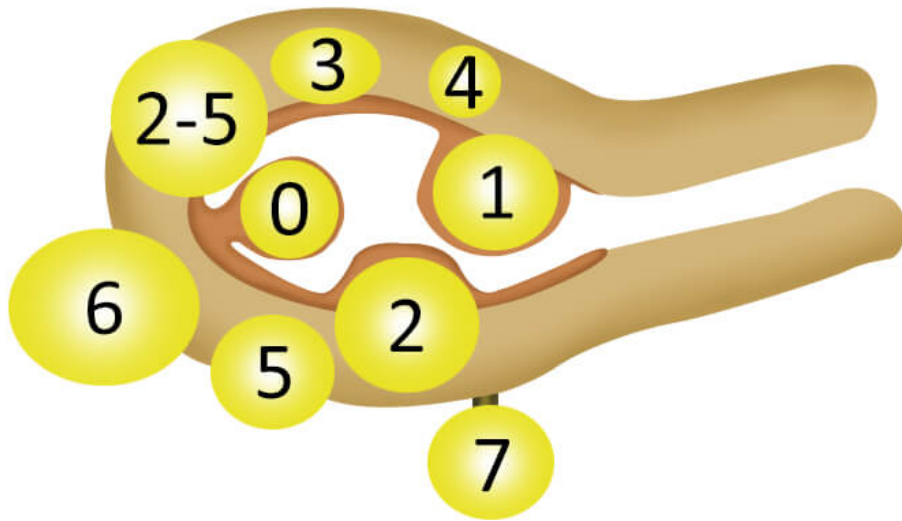
Aparentemente, os miomas derivam de um grupo de células monoclonais que perde o autocontrole de crescimento e prolifera sob o estímulo dos fatores citados, formando o nódulo leiomiomatoso. Ao estudo cromossômico, encontram-se 40% de alterações genéticas nas células do nódulo, além das evidências de alterações intrínsecas, como aumento do número de receptores de estrogênio, maior sensibilidade à ação hormonal e à isquemia do período menstrual, fatos que podem explicar o porquê do crescimento descontrolado daquela porção do miométrio em comparação com o tecido vizinho.

Figura 12.2 - Classificação dos leiomiomas quanto à localização



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Rinpinkas.

Figura 12.3 - Nova classificação da International Federation of Gynecology and Obstetrics para os miomas, conforme a localização



Fonte: *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2011.

Quadro 12.1 - Sistema de subclassificação dos leiomiomas

Submucosos (SM)	0	Intracavitário pediculado
	1	< 50% intramural
	2	≥ 50% intramural
Outros (O)	3	Toca o endométrio, 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subseroso ≥ 50% intramural

	6	Subseroso < 50% intramural
	7	Subseroso pediculado
	8	Outros (por exemplo: cervical, parasítico)
Leiomiomas híbridos	Dois números são separados por um hífen. Por convenção, o primeiro refere-se à relação com o endométrio, enquanto o segundo, com a serosa. Segue um exemplo:	
	2-5	Submucoso e subseroso, cada qual com menos da metade do diâmetro nas cavidades endometrial e peritoneal, respectivamente

12.3 LOCALIZAÇÃO E NOMENCLATURA

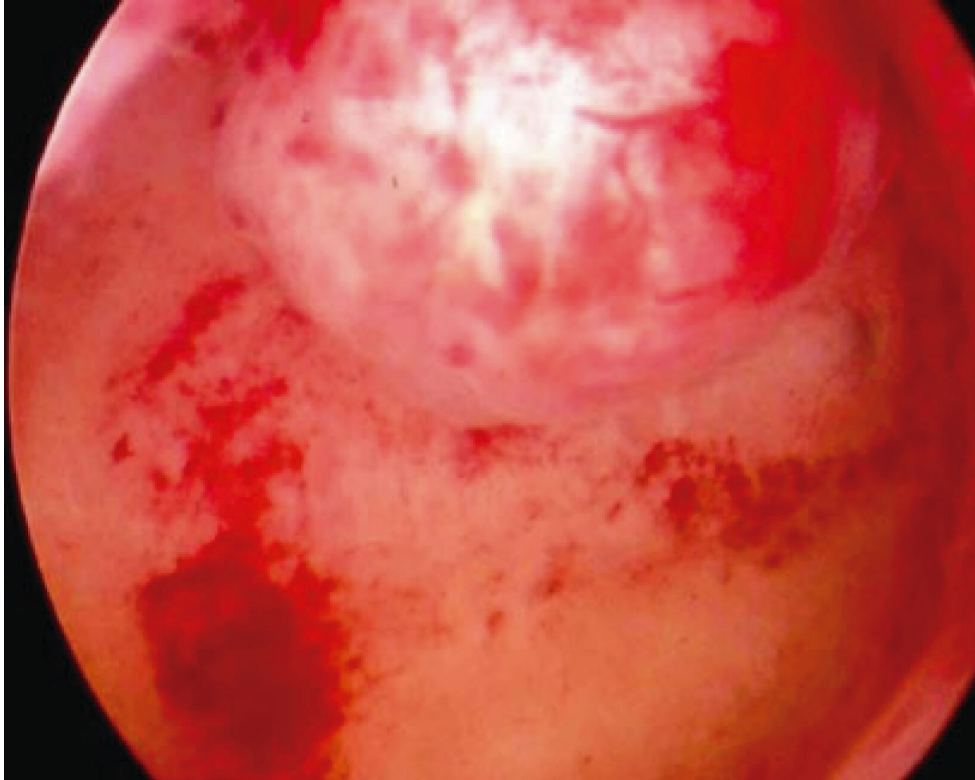
Os miomas podem ser encontrados em diversas localizações, como corpo uterino, colo uterino, ligamento largo e até na superfície ovariana. Os miomas do corpo podem, por sua vez, localizar-se na cavidade endometrial (miomas submucosos), crescer na intimidade das fibras do miométrio (miomas intramurais), crescer na serosa uterina, projetando-se para a cavidade pélvica (miomas subserosos). Podem ser, ainda, miomas cervicais.

Classificação dos miomas submucosos, de acordo com a European Society for Gynaecological Endoscopy:

1. **Nível 0:** tumor totalmente na cavidade uterina;
2. **Nível I:** mais de 50% do tumor contido na cavidade uterina;

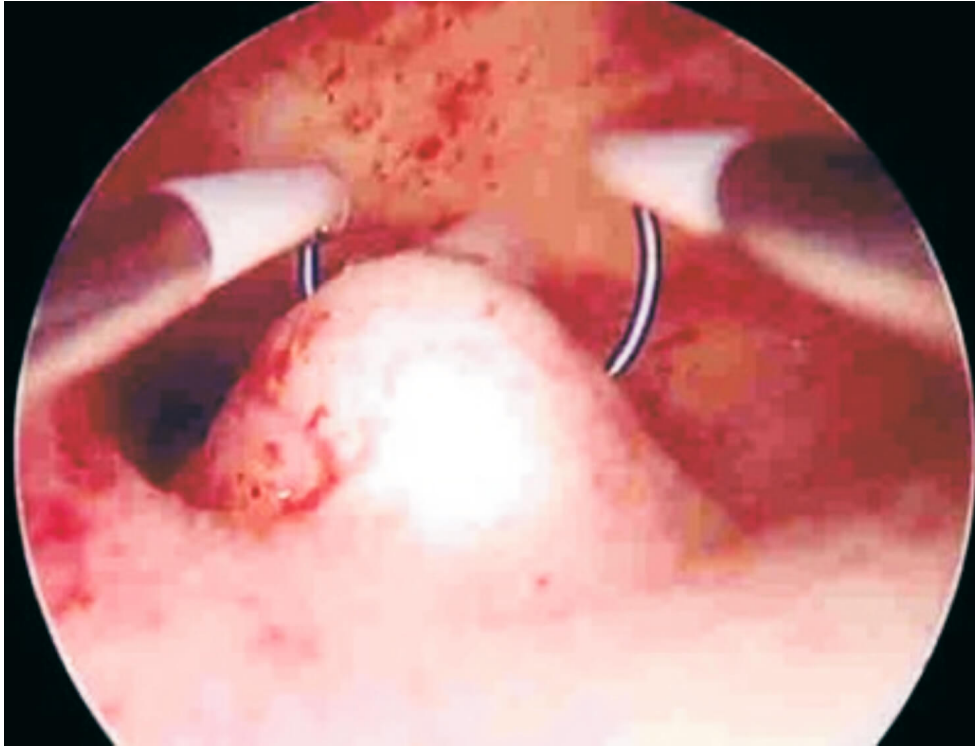
3. Nível II: mais de 50% do tumor contido no miométrio.

Figura 12.4 - Mioma submucoso: visão histeroscópica



Fonte: Pathophysiology of uterine myomas and its clinical implications, 2015.

Figura 12.5 - Mioma submucoso: ressecção histeroscópica



Fonte: Endoscopic management of uterine fibroids, 2008.

Figura 12.6 - Miomas uterinos – visão videolaparoscópica: o mioma localizado na parte superior direita é classificado como subseroso; o abaulamento logo abaixo corresponde a um mioma intramural

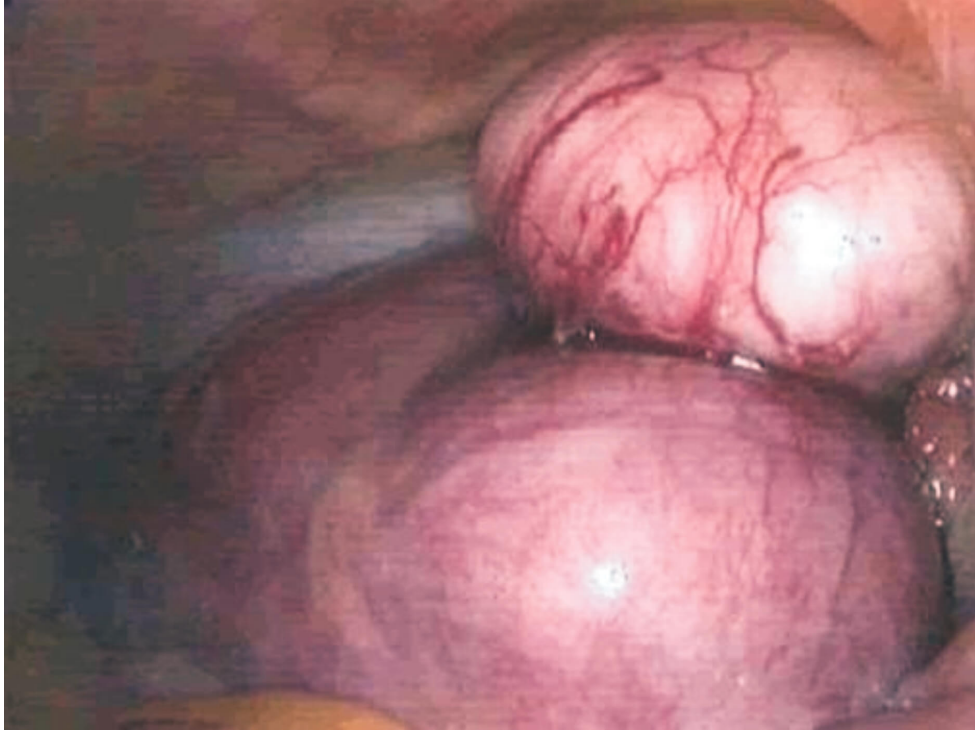


Figura 12.7 - Miomectomía laparoscópica de mioma intramural



12.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

12.4.1 Fatores considerados de risco para desenvolvimento dos miomas

1. Raça negra;
2. Antecedente familiar de mioma;
3. Maior período de exposição hormonal – menarca precoce e menopausa tardia;
4. Idade superior a 35 anos para negras e 40 anos para brancas;
5. Nuliparidade;
6. Sobrepeso e obesidade;
7. Doenças crônicas associadas – diabetes e hipertensão arterial;
8. Dieta rica em carne vermelha.

12.4.2 Fatores que diminuem a probabilidade do aparecimento dos miomas

1. Multiparidade – mais de quatro gestações diminuem em até 80% a ocorrência;
2. Dieta rica em vegetais e pobre em carne vermelha;
3. Exercícios físicos regulares;
4. Tabagismo.

Alguns estudos recentes têm buscado outros fatores. Por exemplo, já há evidências de que níveis suficientes de vitamina D estão associados a um risco reduzido de miomas uterinos. Já a exposição crônica a partículas pequenas contidas na poluição do ar poderia estar vinculada a aumento do risco de miomas uterinos.

12.5 DIAGNÓSTICO

Baseia-se em anamnese e exame físico associados a exames complementares, quando necessário.

Os miomas podem ser sintomáticos ou assintomáticos na dependência de seu volume e de sua localização. Cerca de 75% são assintomáticos. Os submucosos correspondem a apenas 5 a 10% dos miomas, mas são os mais sintomáticos, particularmente pelo sangramento excessivo.

12.5.1 Anamnese

Na anamnese, os sintomas mais comumente referidos são:

1. Aumento do fluxo menstrual, podendo ou não estar associado ao aumento de duração da menstruação. O principal sintoma associado à leiomiomatose uterina, definitivamente, é a o sangramento excessivo. O sangramento fora do período habitual de menstruação também pode estar presente. Esse sangramento aumentado ocorre por aumento da superfície endometrial em caso de tumor submucoso, diminuição da capacidade de miotamponamento por diminuição da contratilidade das fibras, resultante da disposição dos nódulos, estase venosa do endométrio adjacente e produção aumentada de prostaciclina no endométrio próximo aos nódulos. Quando predominam os intramurais, o sangramento tende a ser intenso na menstruação. Tanto os miomas submucosos quanto os intramurais podem provocar abaulamento da cavidade endometrial, resultando em sangramento excessivo. Os miomas subserosos não causam alterações menstruais; como não são capazes de provocar abaulamento da cavidade endometrial, não acarretam alterações no fluxo nem no tempo de sangramento. Quando são muito volumosos, podem ocasionar sintomas de dor pélvica ou compressão de órgãos vizinhos, como bexiga e reto;
-

Miomas subserosos não provocam sangramento excessivo. Deve-se atentar para as questões que versam sobre casos clínicos de pacientes com sangramento excessivo e que apresentam apenas mioma(s) subseroso(s).

2. Dismenorreia secundária também é possível pela presença de grande quantidade de coágulos na cavidade, quando o útero tende a aumentar as contrações para expulsá-los, ou por degeneração ou torção dos miomas, e ainda se há a expulsão de mioma submucoso – mioma parido;
3. Algia pélvica, pelo aumento da atividade uterina e pela compressão de estruturas adjacentes. A dor pode ser em cólica, peso ou pressão, e irradiar-se para a região dorsal e a parte proximal das coxas. Nos casos de parturição de mioma submucoso, torção de mioma subseroso pediculado ou isquemia/necrose do nódulo, a dor pode ser aguda e lancinante e, por vezes, simular um abdome agudo. Esses sintomas são característicos dos miomas subserosos volumosos;
4. Aumento do volume abdominal na dependência do volume e da localização do tumor. Eventualmente, há queixa de distensão abdominal associada;
5. Infertilidade: não é a presença de qualquer tipo de mioma que pode ser responsabilizada por ela; apenas aqueles com localização submucosa, pela distorção da cavidade endometrial, ou miomas intramurais grandes ou que se projetam para o interior da cavidade endometrial, distorcendo-a ou ocluindo a luz tubária, estão diretamente relacionados à infertilidade;
6. Abortamento habitual, por dificuldade de implantação e nutrição do embrião, além de outras complicações na gestação, como trabalho de parto prematuro, crescimento intrauterino

restrito, descolamento prematuro de placenta, apresentação anômala;

7. Anemia ferropriva por perda sanguínea excessiva, principalmente nos miomas submucosos;

8. Sintomas compressivos do trato urinário ou digestivo, como aumento da frequência urinária ou sensação de esvaziamento vesical incompleto e constipação.

12.5.2 Exame físico

Ao exame físico, os achados mais comuns são aumento do volume uterino e útero com superfície bosselada. Poderá haver, também, desde desconforto pélvico ao toque bimanual até aumento da espessura ligamentar ou anexial, quando a localização do mioma for extrauterina. O exame especular pode mostrar mioma submucoso parido por meio do orifício externo do colo uterino. Ao ser removido, é diferenciado de pólipos endocervical e endometrial pela consistência firme e pelo exame histopatológico.

12.5.3 Exames subsidiários

#IMPORTANTE

Deve ser feito diagnóstico diferencial com gravidez, pólipos endometriais, tumores de ovário, adenomiose, neoplasias do corpo uterino, endometriose, processos inflamatórios crônicos etc.

12.5.3.1 Diagnóstico

1. Ultrassonografia pélvica por via abdominal e

transvaginal: fundamental na avaliação do número, do volume e da localização dos nódulos miomatosos. É o primeiro exame que deve ser solicitado na suspeita de miomatose uterina. Além disso, avalia os anexos e auxilia no diagnóstico de uma eventual gravidez;

2. Ressonância nuclear magnética: o melhor exame para visualizar tamanho e posição de todos os nódulos. É indicado nos miomas de crescimento muito acelerado, em úteros com múltiplos nódulos – mais de quatro nódulos ou úteros maiores do que 300 cm³ – cuja avaliação foi prejudicada, na suspeita de malignidade – ajuda na diferenciação entre mioma e sarcoma, embora o estudo histopatológico seja definitivo – e também no planejamento pré-operatório, quando a ultrassonografia não foi suficiente, particularmente no tratamento conservador (miomectomia). Não é um exame fundamental, mas apresenta as vantagens citadas;

3. Histerossalpingografia: pode ser indicada para avaliação da cavidade endometrial e dos óstios tubários;

4. Histerossonografia: a injeção de soro fisiológico na cavidade uterina durante o exame ultrassonográfico permite melhor avaliação de nódulos e pólipos e tem a vantagem de, além do baixo custo, não utilizar contraste iodado. Tem sensibilidade semelhante à da histeroscopia;

5. Histeroscopia e videolaparoscopia: a visualização endoscópica permite maior esclarecimento dos nódulos – diagnóstico diferencial de espessamento endometrial, pólipos – e já pode ser alternativa terapêutica.

12.5.3.2 Outros exames

1. Beta-HCG: deve ser realizado quando houver possibilidade de gestação;

2. Hemograma, ferro sérico e ferritina: para excluir ou confirmar anemia ferropriva;

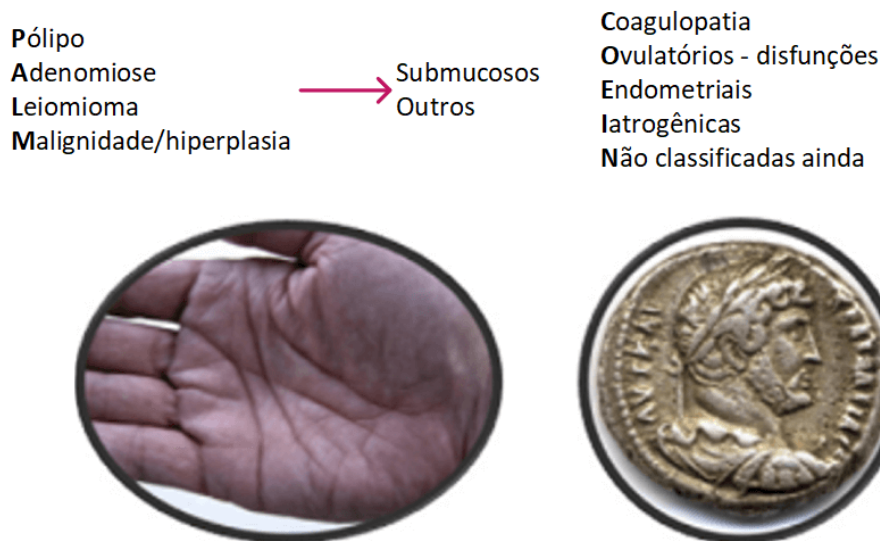
3. Coagulograma: para estudar a coexistência de coagulopatia na perda sanguínea excessiva;

4. Urina tipo I e urocultura: para afastar infecção urinária quando houver sintomas compressivos vesicais nos casos de miomas subserosos.

12.6 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Os principais diagnósticos diferenciais são contemplados pelo método mnemônico PALM-COEIN, da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), representados na Figura 12.8.

Figura 12.8 - Método mnemônico da International Federation of Gynecology and Obstetrics



Fonte: Elaborado pelos autores.

12.6.1 Adenomióse

1. Também apresenta dor pélvica, dismenorreia e aumento do fluxo menstrual;
2. Adenomióse é a infiltração de lagos de endométrio na intimidade do miométrio. Por isso, antigamente, era

denominada endometriose interna;

3. A diferenciação com os miomas é feita na ultrassonografia pélvica ou transvaginal, que mostrará útero aumentado de volume com miométrio heterogêneo contendo áreas que podem ter aspecto cístico ou conteúdo semelhante ao do endométrio, aumento da zona juncional, útero com assimetria entre as paredes uterinas, sendo a posterior normalmente mais espessa;

4. O diagnóstico definitivo só é possível por meio da análise histopatológica do útero;

5. O tratamento hormonal no intuito de manter a paciente em amenorreia, de forma similar ao tratamento da endometriose, pode ser indicado. Não havendo resposta, a histerectomia está indicada.

12.6.2 Endometriose

Tecido endometrial em local ectópico. A investigação apropriada inclui CA-125, ressonância e ultrassonografia transvaginal, com preparo intestinal para tentar identificar e quantificar os focos da doença.

12.6.3 Infecção pélvica

Pode haver aumento do fluxo e da dor pélvica; geralmente, há leucorreia e dispareunia associadas, podendo haver febre.

12.6.4 Pólipos endometriais ou endocervicais

1. Também podem cursar com aumento do fluxo menstrual e irregularidade menstrual. A maioria, porém, é assintomática;

2. São formações decorrentes do crescimento hiperplásico das glândulas e do estroma do endométrio ou do epitélio cilíndrico glandular da endocérvice, geralmente estimuladas pela ação estrogênica. Os pólipos endocervicais podem se exteriorizar

pelo orifício externo do colo uterino e levar a sangramento pós-coital – sinusorragia;

3. Os pólipos endometriais podem variar em número e tamanho. Apresentam risco baixo de transformação maligna, porém na pós-menopausa deve ser feito o diagnóstico diferencial com neoplasia de endométrio, sobretudo nos pólipos sangrantes. Em mulheres acima de 65 anos ou com fatores de risco, como obesidade, hipertensão e história familiar, recomenda-se sempre a sua exérese;

4. A ultrassonografia pode sugerir o diagnóstico, por meio da visualização do espessamento endometrial. A histerossonografia pode auxiliar na visualização da lesão;

5. A histeroscopia permite a visualização direta e a biópsia da lesão;

6. A curetagem semiótica, por ser realizada às cegas, apresenta índices significativos de insucesso, e está reservada para os casos em que a exérese histeroscópica não está disponível.

12.6.5 Cistos anexiais

Podem causar aumento do volume abdominal e desconforto pélvico; são facilmente visíveis à ultrassonografia.

12.6.6 Tumores pélvicos

Semelhantes aos cistos anexiais.

12.6.7 Leiomiossarcoma

É a variante neoplásica maligna do leiomioma com prognóstico bastante reservado.

12.6.8 Carcinoma endometrial

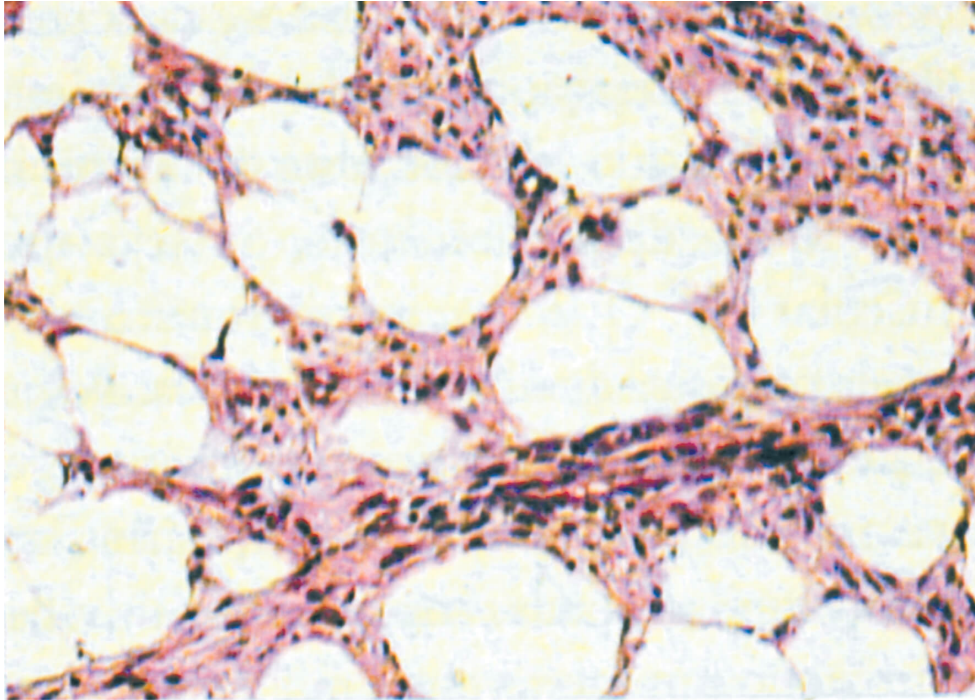
Também resulta em sangramento uterino anormal e massa uterina. O diagnóstico é feito por meio de amostra de tecido endometrial, e o exame de imagem em geral mostra espessamento endometrial.

12.7 DEGENERAÇÃO

Os nódulos miomatosos sofrem algumas alterações citoarquiteturais com o tempo. Essas degenerações estão apresentadas a seguir.

- 1. Hialina:** por diminuição do aporte sanguíneo, o nódulo torna-se amolecido. É a mais comum;
- 2. Cística:** algumas áreas do nódulo ficam liquefeitas;
- 3. Mucoide ou mucosa:** o nódulo fica preenchido por material gelatinoso;
- 4. Vermelha ou carnosa:** por hemólise ou congestão, o nódulo fica muito avermelhado, característica do período gestacional;
- 5. Gordurosa:** é a mais rara e precede a calcificação;
- 6. Calcificação:** ocorre após necrose ou na pós-menopausa;
- 7. Sarcomatosa:** é o tipo de degeneração maligna dos miomas. Ocorre quando, à microscopia, evidenciam-se mais de 10 mitoses por campo de grande aumento ou entre cinco e nove mitoses e anaplasia celular com pleomorfismo. Ocorre em cerca de 0,5% dos casos e é considerada extremamente grave.

Figura 12.9 - Degeneração sarcomatosa de leiomioma



12.8 TRATAMENTO

A decisão do tratamento deve considerar a idade da paciente, o desejo desta de manter o útero, o número, o tamanho e a localização dos miomas e o quadro clínico. O tratamento pode ser clínico, expectante ou medicamentoso, ou cirúrgico, conservador ou radical.

12.8.1 Clínico

O tratamento expectante está indicado apenas para pacientes assintomáticas, e realiza-se acompanhamento clínico e ultrassonográfico anual. O tratamento clínico medicamentoso promove a melhora da sintomatologia, auxilia na correção da anemia e está indicado a pacientes que desejam manter o útero. Este deveria ser tentado entre aquelas na perimenopausa. Algumas drogas podem determinar a redução temporária do volume dos nódulos, preparando-os para

cirurgia. Deve-se orientar alimentação adequada, pode-se prescrever suplementação de ferro, e, em casos mais graves, inclusive, pode ser necessária transfusão sanguínea.

Principais medicamentos utilizados:

1. Anti-inflamatórios não hormonais: inibem a formação da prostaciclina e podem melhorar o sangramento e a dor. Seu uso não foi muito estudado no leiomioma e parece não ter diminuído a perda sanguínea. Porém, foi útil na abordagem do quadro algico. Por exemplo, piroxicam 20 a 40 mg/d, em dose única, e ácido mefenâmico 500 mg, VO, 3x/d;

2. Antifibrinolíticos: por exemplo, ácido tranexâmico 250 mg, podendo-se iniciar com até 6 g/d e depois reduzir gradativamente a dose. As contraindicações são poucas e o mais importante é a trombose venosa ou arterial vigente; as doses devem ser reduzidas na insuficiência renal;

3. Progestogênios: podem ser administrados na segunda fase do ciclo para regular o intervalo e melhorar o fluxo, como acetato de noretisterona 10 mg, 1 x/d, do décimo quinto ao vigésimo quinto dia do ciclo; ou de forma contínua, com o objetivo de provocar amenorreia, como a pílula de desogestrel ou o implante subdérmico de etonogestrel. Apresentam baixa eficácia no controle do sangramento;

4. Contraceptivo combinado: alguns textos continuam a contraindicar o seu uso nos leiomiomas. No entanto, a experiência clínica sugere que mulheres com sangramento menstrual excessivo e mioma respondem a essa terapêutica. Essa abordagem deve ser reavaliada nos casos de exacerbação dos sintomas de efeito de massa;

5. Análogos do GnRH: sua finalidade é reduzir o tamanho, a vascularização e o sangramento, preparando a paciente para cirurgia. Não se devem ultrapassar 6 meses de uso devido ao risco de perda acentuada de massa óssea. Os estudos têm demonstrado que o grande benefício é a interrupção da menstruação por 6 meses com recuperação dos níveis de hemoglobina. A correção da anemia é importante antes de

submeter a paciente ao tratamento cirúrgico. Vale lembrar que pode haver piora do sangramento no início do tratamento devido ao efeito *flare up* dos agonistas de GnRH;

6. Moduladores seletivos dos receptores estrogênicos –

SERMs: são usados principalmente em associação aos análogos do GnRH, para diminuir a perda de massa óssea. Poucos estudos disponíveis mostram sua eficácia;

7. Danazol e gestrinona: são medicações com efeito androgênico que podem ser eficientes no tratamento dos sintomas do leiomioma, porém estão associadas a efeitos adversos frequentes. O danazol inibe a secreção de GnRH, levando à amenorreia e controlando a anemia, mas parece não reduzir o volume uterino. Gestrinona diminui o volume uterino e causa amenorreia;

8. Inibidor da aromatase: poucos estudos descreveram redução dos leiomiomas sintomáticos e melhora dos sintomas em mulheres na perimenopausa. Apesar de possuir menos efeitos colaterais que as demais medicações, mais estudos são necessários.

Quadro 12.2 - Agonistas de GnRH

Drogas	Nomes comerciais	Doses	Vias
Goserrelina	Zoladex®	3,6 mg/mensal ou 10,8 mg/trimestral	Subcutânea
Leuprolida	Lupron- Depot®	3,75 mg/mensal ou 11,25 mg/trimestral	Intramuscular
Triptorrelina	Neo Decapeptyl®	3,75 mg/mês	Intramuscular
Nafarrelina	Synarel®	400/800 mg/d	Nasal

12.8.2 Cirúrgico

É o tratamento definitivo para a miomatose uterina. Não se pode ignorar o fato de que, caso o útero não seja removido, há a possibilidade de recidiva. A cirurgia radical consiste na retirada do útero. A cirurgia pode ser a histerectomia total – retirada do corpo e do colo uterino – ou subtotal – retirada somente do corpo uterino –; na primeira, a abordagem pode ser por via abdominal, vaginal ou laparoscópica. Por ser uma terapêutica radical e definitiva, a histerectomia está indicada àquelas com falha do tratamento clínico, que não desejam mais engravidar ou se houver suspeita de doença maligna.

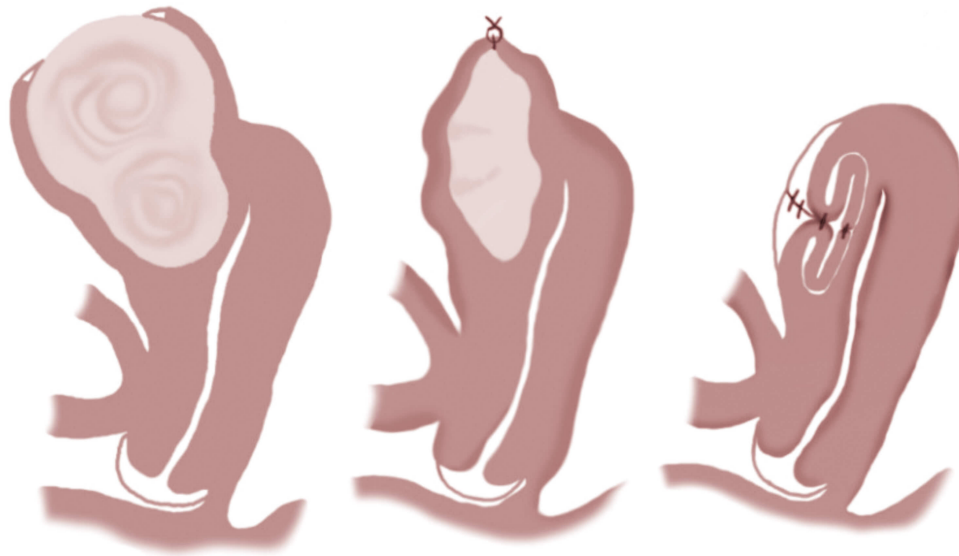
Quando a paciente deseja preservar o útero, pode-se realizar a miomectomia, que consiste na retirada exclusiva dos miomas. Essa cirurgia pode ser realizada por via abdominal, laparoscópica ou histeroscopia, dependendo do tamanho e da localização dos nódulos. A miometrectomia, retirada da parte fúndica do miométrio com o intuito de diminuir o volume uterino, não é mais empregada.

As indicações de tratamento cirúrgico são sangramento uterino e sintomas compressivos. A abordagem cirúrgica em alguns casos específicos de infertilidade ainda é controversa e permanece em análise na literatura.

Figura 12.10 - Miomectomia



Figura 12.11 - Procedimento cirúrgico de miomectomia



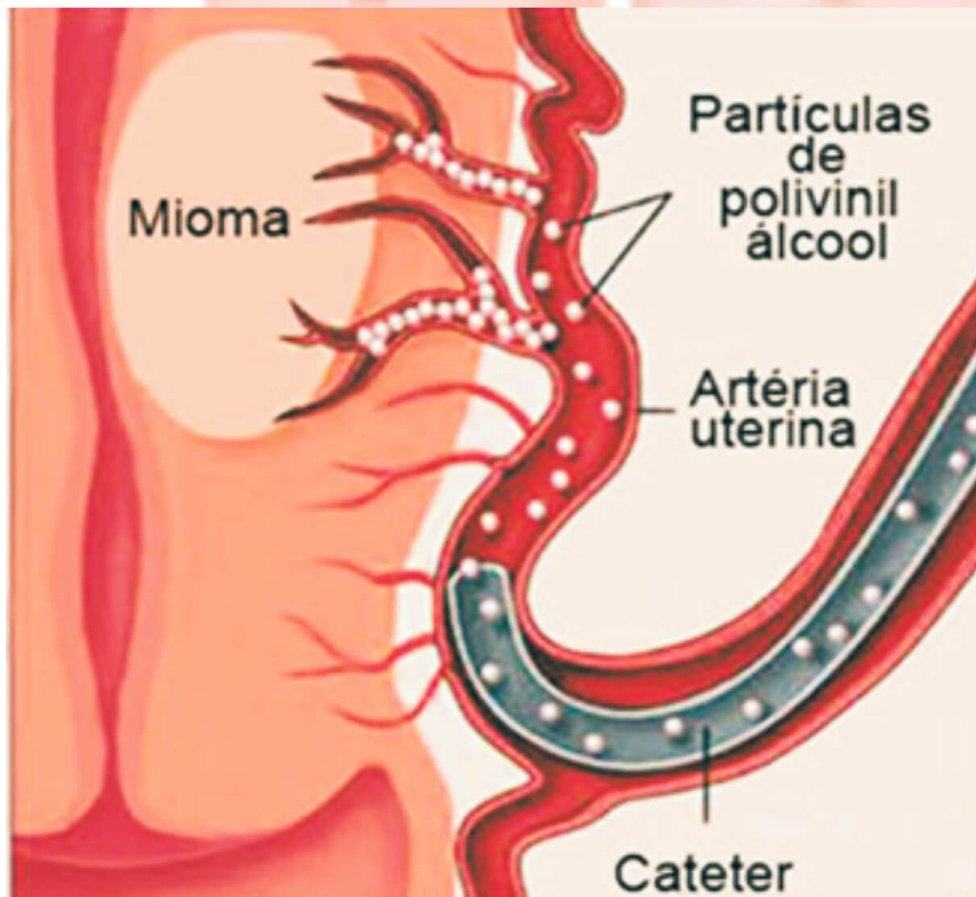
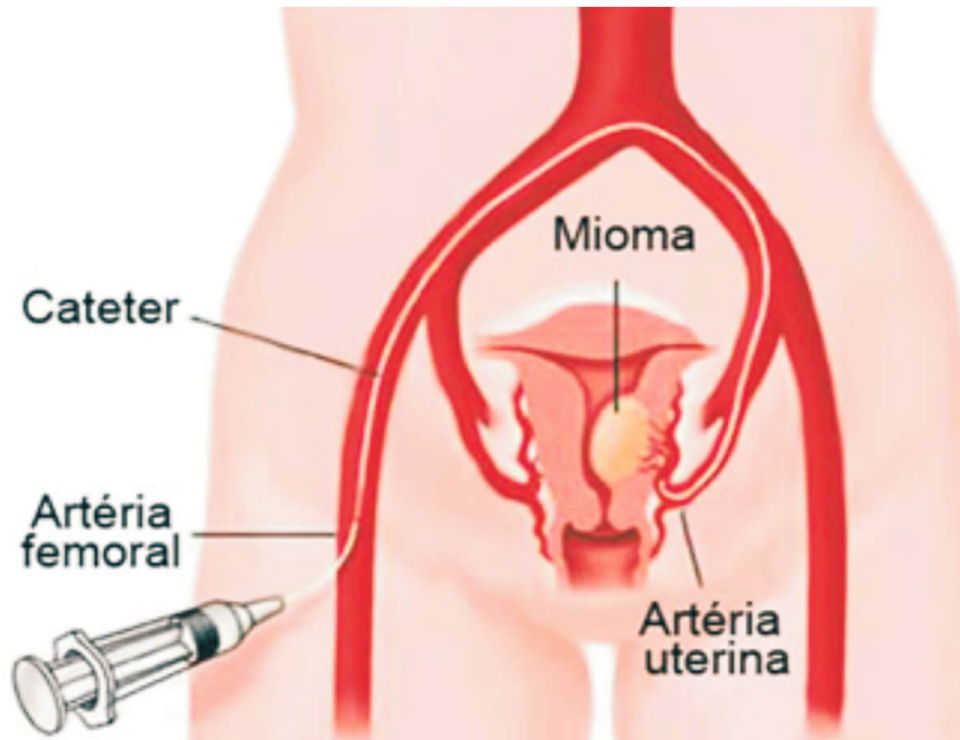
12.8.3 Embolização das artérias uterinas

Trata-se de uma técnica para tratamento que consiste na oclusão da arteríola que nutre o mioma, fazendo-o isquemiar

e necrosar posteriormente. Necessita de intervenção em ambiente hospitalar e treinamento adequado, pois é realizada por radiologistas intervencionistas e usa contraste. Está indicada principalmente para pacientes que não responderam a tratamentos convencionais e desejam a manutenção do útero. Outras indicações são a recorrência de mioma em pacientes já submetidas a tratamento cirúrgico – miomectomias –, aderências cirúrgicas prévias e a inacessibilidade cirúrgica ao mioma, ou, ainda, pacientes de elevado risco cirúrgico – obesas, participantes de religiões que não autorizam a transfusão de sangue no transoperatório, cardiopatas, diabéticas etc.

Está contraindicada, contudo, quando há coexistência de gestação, moléstia inflamatória pélvica, tumores malignos, insuficiência renal, doenças autoimunes, uso de medicamentos imunossupressores, arteriopatias graves, coagulopatias ou uso de anticoagulantes, miomas pediculados, radioterapia pélvica pregressa, gestação e alergia ao contraste. Como contraindicações relativas, podem-se citar uso prévio de agonista de GnRH, que diminui o calibre e fluxo da artéria uterina, mioma submucoso único (< 5 cm), endometriose severa, adenomiose extensa, ligadura prévia da artéria ilíaca interna e mio-hipertrofia uterina difusa. As eventuais complicações tardias são infecção, dor abdominal severa, necrose maciça do útero e falência ovariana precoce.

Figura 12.12 - Embolização das artérias uterinas



Fonte: adaptado de *Update on the conservative treatment of uterine fibroids - Uterine Artery Embolization (UAE), protocol, emboligenic materials, 2017.*

Durante a gestação, só se justifica a abordagem cirúrgica dos miomas em casos de degeneração vermelha ou de o nódulo entrar em isquemia, como nos casos de torção de pedículos; caso contrário, deve-se aguardar o parto e só pensar em tratamento após o período puerperal, quando os miomas tendem a regredir. Apenas 20% aumentam durante a gestação; o restante mantém-se inalterado ou até pode diminuir. Existe maior risco de acretismo placentário e atonia uterina, independentemente da via de parto. A miomectomia durante o parto deve ser evitada, devido ao maior risco de hemorragia.

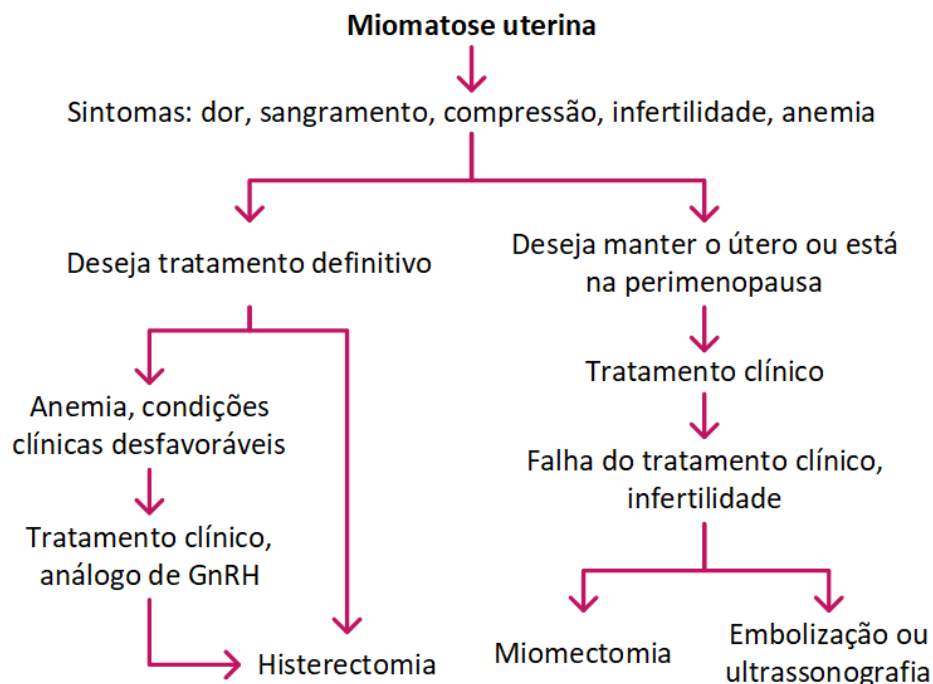
Em assintomáticas e portadoras de miomas pequenos, a conduta expectante pode ser adotada. O controle ultrassonográfico periódico está indicado. Não há consenso quanto ao intervalo ideal entre os exames, de modo que se adota uma conduta razoável com intervalos médios de 6 meses se a clínica permanece estável. Quando se denota o crescimento de um nódulo que estava apenas em acompanhamento, a terapêutica deve ser empregada. Já nas pacientes com desejo gestacional e que se apresentam com nódulos grandes, o ideal é removê-los antes da gravidez e aguardar entre 6 e 12 meses para engravidar.

12.8.4 Ultrassonografia focada guiada por ressonância magnética

A ultrassonografia focada guiada por ressonância magnética, ou ultrassonografia focalizada de alta intensidade (HIFU), é uma modalidade nova de tratamento com a ablação térmica não invasiva de nódulos miometriais para mulheres na pré-

menopausa com prole constituída. As indicações ainda estão sendo estudadas, mas atualmente tem sido utilizada para pacientes com nódulo único de mioma de diâmetro inferior a 10 cm que recusem o tratamento cirúrgico convencional. Não está indicada, porém, quando a ressecção histeroscópica é possível, o mioma possui calcificação intensa ou quando bexiga/alças intestinais podem ser lesadas. Tem como contraindicação absoluta a presença de adenomiose severa, cinco ou mais miomas e não captação de gadolínio.

Figura 12.13 - Tratamento de miomas



Fonte: Elaborado pelos autores.

Paciente **nuligesta** com mioma **submucoso** de 2 cm apresentando **menstruações** com fluxo **intenso** e duração **prolongada**. Qual é o **tratamento**?

Os miomas uterinos são tumores benignos do miométrio. Podem ser classificados em submucosos, intramurais ou subserosos. Nas pacientes assintomáticas não há necessidade de tratamento. Pacientes com miomas submucosos sintomáticos devem ser tratadas com miomectomia por histeroscopia. Pacientes com miomas intramurais e subserosos sintomáticos podem ser tratadas com miomectomia por laparoscopia ou laparotomia. Pacientes que não desejam mais gestar – prole completa – podem ser submetidas ao procedimento de histerectomia.

SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL, DISMENORREIA E DOR PÉLVICA CRÔNICA

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Tiago José de Oliveira Gomes

Jader Burtet

13

Qual o **tratamento** medicamentoso de maior **eficácia** para o tratamento da síndrome **pré-menstrual**?

13.1 SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL

13.1.1 Definição

A Síndrome Pré-Menstrual (SPM) pode ser definida como um conjunto de sintomas físicos ou emocionais que ocorrem repetidamente na segunda fase do ciclo menstrual e interferem no desempenho das atividades habituais. Esses sintomas devem desaparecer após o início da menstruação. De acordo com o American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), são necessários pelo menos três ciclos consecutivos com sintomas para caracterização da síndrome. Os sintomas apresentam intensidade variável em cada ciclo menstrual e costumam ocorrer nos 5 dias que precedem a menstruação. Mais de 150 sintomas podem estar relacionados, porém nenhum é patognomônico. A

exacerbação dos sintomas e o caráter incapacitante com disfunção social e econômica definem a síndrome.

13.1.2 Incidência

Apenas 15% das mulheres na menacma apresentam fluxos menstruais isentos de qualquer manifestação prévia. O restante apresenta quadro sintomático complexo, variado e polimorfo, de intensidade variável. O limite pouco nítido entre o comportamento habitual e o distúrbio torna difícil calcular sua incidência, estimando-se que esteja entre 8 e 32%. Alguns estudos mostram que cerca de 30 a 40% das mulheres relatam sintomas de SPM que requerem tratamento.

13.1.3 Fisiopatogênese

A ocorrência da SPM apenas na menacma supõe que os hormônios ligados ao eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano tenham função relevante. Uma vez que os sintomas melhoram com anovulatórios, na gravidez e após a menopausa, evidencia-se a relação da SPM com a função ovariana cíclica. As inter-relações entre os esteroides sexuais, a prolactina e o sistema renina-angiotensina-aldosterona sempre embasaram os sintomas de retenção hídrica, sem conseguir explicar os sintomas neuropsíquicos. Outro eixo que pode estar envolvido é o hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal. Muitas vezes, outros hormônios e neurotransmissores estão envolvidos, como melatonina, serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA).

A mastalgia tem sido atribuída à resposta anômala do tecido mamário aos altos níveis de estrogênio e progesterona.

Alguns estudos mostram que a aldosterona está aumentada nas mulheres com SPM e poderia ser responsável pelos sintomas de retenção hídrica. Todavia, essa hipótese ainda não é comprovada.

As endorfinas também teriam papel essencial na SPM, pois têm efeito importante sobre o humor e o comportamento. A redução da atividade da serotonina e a elevação da melatonina ocupam lugar de destaque no determinismo da depressão, da ansiedade e da agressividade. A progesterona e seus metabólitos atuam na SPM por diminuição do GABA, levando a crises de depressão, ansiedade e agitação.

A cefaleia tipo enxaqueca resulta da alteração da atividade contrátil da musculatura lisa dos vasos, para a qual concorrem a serotonina, as prostaglandinas e os estrogênios.

A oscilação dos níveis estrogênicos, com queda na fase pré-menstrual imediata, é responsável pela exacerbação de sintomas gastrintestinais, como distensão, piora da dor e desconforto abdominais. Existe uma modulação do próprio estrogênio na mucosa intestinal atuando diretamente no trânsito dele; quando em doses baixas, com aumento relativo da progesterona, há prejuízo na digestão como um todo.

A SPM é uma afecção psiconeuroendócrina complexa, na qual os fatores psicológicos influenciam largamente a sintomatologia – segundo estudo clínico, 60% melhoram com placebo. Alguns estudos mostram que fatores culturais também podem influenciar a SPM. Descendentes de asiáticos têm menor intensidade e quantidade de sintomas do que descendentes de europeus, enquanto as hispânicas têm sintomas mais graves.

13.1.4 Diagnóstico

O quadro clínico é bastante variado. Os sintomas podem se manifestar até 10 dias antes da menstruação, exacerbando-se nos últimos 2 a 3 dias do ciclo e desaparecendo quase repentinamente no início do fluxo menstrual. Idealmente, faz-se um registro prospectivo das manifestações clínicas ao invés de retrospectivo. Instrumentos como o Registro Diário de Gravidade dos Problemas podem ser úteis. Os principais sintomas estão resumidos a seguir.

- 1. Emocionais:** astenia, ansiedade, irritabilidade, depressão, melancolia;
- 2. Comportamentais:** alterações do apetite, distúrbios do sono, isolamento social, agressividade, modificação dos hábitos sexuais;
- 3. Cognitivos:** indecisão, dificuldade de concentração;
- 4. Decorrentes de retenção hídrica:** oligúria, ganho de peso, ingurgitamento mamário, mastalgia, dor pélvica, dor nos membros inferiores, distensão abdominal – edema de alças;
- 5. Alérgicos:** rinite, prurido, urticária, asma, conjuntivite;
- 6. Miscelânea:** náuseas, vômitos, alteração do trânsito intestinal, dores musculares e osteoarticulares, taquicardia, dispneia, acne, síncope.

O diagnóstico é essencialmente clínico e baseia-se na época de aparecimento dos sintomas e na sua intensidade. Para avaliar a intensidade dos sintomas, têm-se utilizado escalas prospectivas de autoavaliação.

Uma variante mais grave da SPM é o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM), com sintomas de humor mais severos. O diagnóstico TDPM é feito pelos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition* (DSM-5), que coloca alguns desses sintomas como obrigatórios e outros acrescentados para atingir um total de pelo menos cinco.

Critérios para diagnóstico de transtorno disfórico pré-menstrual, segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition*:

1. Sintomas obrigatórios – pelo menos um:

- a) Labilidade afetiva acentuada – mudanças de humor, tristeza repentina ou chorosa, ou sensibilidade aumentada à rejeição;
- b) Irritabilidade ou raiva acentuadas ou aumento nos conflitos interpessoais;
- c) Humor deprimido acentuado, sentimentos de desesperança ou pensamentos autodepreciativos;
- d) Ansiedade acentuada, tensão e/ou sentimentos de estar nervosa ou no limite.

2. Sintomas adicionais – um ou mais para atingir um total de cinco sintomas:

- a) Interesse diminuído pelas atividades habituais – por exemplo: trabalho, escola, amigos, passatempos;
- b) Sentimento subjetivo de dificuldade em se concentrar;
- c) Letargia, fadiga fácil ou falta de energia acentuada;
- d) Alteração acentuada do apetite, comendo em demasia ou com avidez por alimentos específicos;
- e) Hipersônia ou insônia;
- f) Sentir-se sobrecarregada ou fora de controle;
- g) Sintomas físicos, como sensibilidade ou inchaço das mamas, dor articular ou muscular, sensação de “inchaço” ou ganho de peso.

13.1.5 Tratamento

O tratamento da SPM deve ser globalmente avaliado, preferencialmente com equipe multidisciplinar. O seu objetivo é aliviar os sintomas e promover melhora do comprometimento funcional.

O estímulo à reeducação alimentar, com restrição de xantinas, cafeína e outras substâncias estimulantes, faz parte da abordagem inicial. Existe evidência sugestiva de que a prática de exercícios físicos e técnicas de relaxamento são benéficas, devendo também ser recomendadas.

Quadros mais graves com impacto importante na qualidade de vida podem ser selecionados para tratamento farmacológico. Revisões sistemáticas mostraram que os inibidores de recaptção da serotonina (ISRS) são os fármacos com maior efeito na SPM grave e na síndrome disfórica, com melhora dos sintomas em 60 a 70% dos casos. Vários trabalhos destacaram benefícios importantes – estatisticamente significativos – com o uso de fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e venlafaxina em relação ao placebo.

A cefaleia pré-menstrual pode ser tratada com analgésicos ou Anti-Inflamatórios Não Hormonais (AINHs). Se a cefaleia for característica de enxaqueca, a ergotamina ou sumatriptana poderão ser recomendadas, bem como o tratamento profilático, quando indicado.

Como tratamento não farmacológico, ajustes na dieta – aumento da ingestão de carboidratos complexos –, realização de atividade física moderada – em especial, exercícios aeróbios – e sono regular e adequado têm sua eficácia demonstrada.

Outro tratamento eficaz é a prescrição de anticoncepcionais orais. O acetato de medroxiprogesterona injetável não deve ser usado, devido aos seus possíveis efeitos depressivos e à ação sobre os receptores de mineralocorticoides. As medicações combinadas em uso contínuo, sem pausa, apontaram melhora dos sintomas, principalmente quando

contêm a drospirenona como progestogênio pelo efeito antimineralocorticoide, porque podem diminuir os sintomas relacionados à retenção hídrica. Seu uso pode ser feito como primeira linha para pacientes que desejam contracepção. Caso o resultado seja insatisfatório, associa-se Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina (ISRS). Os ISRSs constituem o tratamento mais eficaz, em especial nas pacientes que não desejam utilizar anovulatórios. Pode haver piora dos sintomas com a suspensão da medicação.

Para pacientes que não responderam ao uso de ISRS e/ou contraceptivo oral contínuo, ou não os toleraram, e continuam com sintomas graves, é possível fazer tentativa de terapia com agonista de GnRH, atentando-se para os possíveis efeitos colaterais. Todavia, os efeitos colaterais do análogo do GnRH são extremamente desagradáveis e podem ser danosos para a massa óssea. Por isso, recomenda-se somente como medida de exceção, em raríssimos casos.

Nos últimos anos, têm-se utilizado, também, suplementos nutricionais para tratamento da SPM. Uma das substâncias mais empregadas é a piridoxina (vitamina B6), na dose de 100 a 600 mg/d. A vitamina E na dose de 200 mg/d também tem sido usada no controle da mastalgia. Entretanto, todos os estudos mais robustos, em que as pacientes e os entrevistadores foram cegados (duplo-cego), não mostraram superioridade dos suplementos vitamínicos em relação ao placebo.

13.2 DISMENORREIA

13.2.1 Definição

A dismenorreia, definida como fluxo menstrual doloroso e de difícil eliminação, é classificada em primária, quando não há causa orgânica associada, ou secundária, com alteração orgânica desencadeadora.

O fluxo menstrual doloroso costuma ocorrer nos ciclos ovulatórios. Nas pacientes anovulatórias, a ocorrência de dismenorreia é mínima.

13.2.2 Primária

A dismenorreia primária, popularmente conhecida por cólica menstrual, usualmente se inicia poucas horas antes ou logo no início do sangramento. O quadro algico predomina no abdome inferior, principalmente na linha média, apresenta intensidade variável e pode ou não acontecer concomitantemente a outros sintomas, como vômitos, diarreia, cansaço, cefaleia ou até episódios de síncope. Não existem alterações dos sinais vitais, aparelho urinário ou intestinal. Tem como característica a recorrência, ocorrendo na maioria dos ciclos menstruais.

Os principais fatores de risco incluem idade mais jovem (< 20 anos), estresse e história familiar positiva. Já a ingestão de frutas e verduras é considerada fator protetor, assim como o aumento na paridade. As adolescentes, além de apresentarem sintomas mais acentuados, costumam tolerar menos a dismenorreia. A possível explicação para isso é que o limiar de dor parece ser menor em adolescentes.

A dismenorreia primária não acompanha nenhuma doença identificável. Tipicamente, inicia-se durante a adolescência, após o estabelecimento de ciclos ovulatórios. Diversas hipóteses são aceitas para a sua etiologia. As principais são

aumento das prostaglandinas em sítio uterino na menstruação, geralmente relacionado a ciclos ovulatórios, dificuldades ou anomalias anatômicas, com prejuízo do escoamento do fluxo – estenose do canal cervical, por exemplo – e até fatores psicológicos. Com relação às prostaglandinas, acredita-se que sua concentração elevada no fluido menstrual desencadeie contrações uterinas incoordenadas e não ritmadas. Estas contrações interrompem o fluxo sanguíneo em alguns vasos uterinos, desenvolvendo isquemia e acúmulo de metabólitos, que ocasionam dor.

#IMPORTANTE

A dismenorreia primária é muito comum na adolescência. Um estudo de coorte sueco mostrou prevalência de até 90% de dismenorreia entre jovens de 19 anos, caindo para 67% aos 24 anos.

O diagnóstico é eminentemente clínico, com queixa de dor intensa, tipo cólica, no hipogástrio, podendo irradiar para a região sacral e a parte superior das coxas, além de outros sintomas gerais associados, como mal-estar, náuseas e cefaleia. Dismenorreia primária não está associada a alterações laboratoriais e anormalidades nos exames de imagem, e o exame físico é normal.

O tratamento pode ser feito por meio de medicações próprias para inibir a ação das prostaglandinas, como os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs). Meloxicam, piroxicam, ácido mefenâmico, ibuprofeno, cetoprofeno e diclofenaco apresentam boa eficácia. Todavia, essas medicações são usadas somente como sintomáticos no momento do quadro

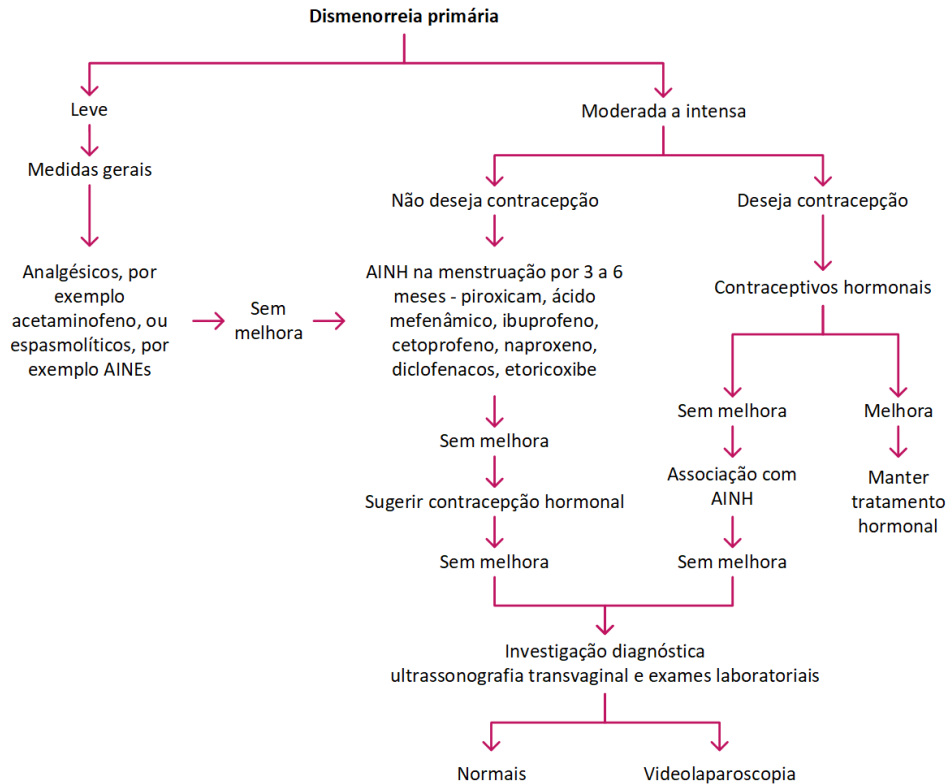
álgico. Não são consideradas tratamento definitivo. O tratamento definitivo e preventivo é feito com o uso de anovulatórios. No rol de anovulatórios, destacam-se os anticoncepcionais hormonais, pílulas de progestogênio isolado, injetáveis mensal e trimestral, adesivo transdérmico e anel vaginal. Geralmente, a contracepção também é desejada, portanto, o método escolhido acaba cumprindo ambos os papéis. O DIU com levonorgestrel também é uma excelente opção. O efeito miorraxante local do levonorgestrel promove melhora da dismenorreia na maioria das usuárias.

O DIU de cobre, não hormonal, está associado ao aumento da intensidade do sintoma de dismenorreia e não deve ser prescrito a pacientes que apresentem essa condição.

Os anti-inflamatórios não hormonais constituem a primeira linha de tratamento do quadro álgico agudo da dismenorreia primária. O tratamento crônico e profilático deve ser feito com anovulatórios ou DIU com levonorgestrel.

Nas pacientes em que não for observada melhora significativa, deve-se suspeitar de dismenorreia secundária, com investigação laboratorial – por exemplo, pesquisa de *Chlamydia* e gonococo, urina tipo I, urocultura e proteína C reativa – e ultrassonografia pélvica. Na ausência de achados, pode-se considerar a videolaparoscopia diagnóstica, individualizando caso a caso.

Figura 13.1 - Conduta mediante dismenorreia leve, moderada e intensa



Fonte: Elaborado pelos autores.

13.2.3 Secundária

Nos casos de dismenorreia secundária, a dor tende a aparecer de 2 semanas antes até alguns dias após o sangramento menstrual. Ocorre quando a dor é secundária a alguma causa orgânica. Seu diagnóstico está relacionado à presença de alterações no exame físico, laboratorial ou de imagem ou, ainda, nos casos de falência do tratamento clínico com anticoncepcionais hormonais orais ou AINHS por um período ideal de até 6 meses com adaptações de doses e drogas.

As características clínicas são as mesmas da dismenorreia primária, porém com história cronológica distinta, que geram suspeita para uma afecção orgânica como causa principal.

#IMPORTANTE

A principal causa da dismenorreia secundária é a endometriose. Outra causa importante é a adenomiose. A miomatose uterina e os pólipos endometriais também podem ser causas.

As principais doenças responsáveis pelo surgimento da dismenorreia secundária são endometriose, doença inflamatória pélvica, miomatose uterina, tumores genitais – principalmente cisto dermoide –, pólipos, estenose cervical, congestão pélvica, anomalias müllerianas, septo vaginal transverso e hímen imperfurado, além da utilização de dispositivo intrauterino de cobre.

O diagnóstico baseia-se na investigação das possíveis causas etiológicas, e o tratamento deve ser específico para a doença em questão.

13.3 DOR PÉLVICA CRÔNICA

13.3.1 Definição

A dor pélvica crônica é definida como dor na região pélvica com duração superior a 6 meses. Pode ou não apresentar relação direta com o ciclo menstrual e é de difícil caracterização, tanto pelas pacientes com dificuldade no estabelecimento do início exato dos sintomas e fatores desencadeadores, quanto pelo médico no manejo da situação. Sua prevalência varia de 6 a 27% entre as mulheres, conforme a definição utilizada. Corresponde a cerca de 10% de todas as

referências ambulatoriais em Ginecologia e é uma indicação comum de cirurgia diagnóstica e terapêutica.

A investigação deve ser iniciada com anamnese completa para estabelecer alguma correlação com o ciclo menstrual, atividade sexual, alimentação e funcionamento dos tratores gastrointestinal e urinário. Deve-se sempre atentar para relatos de abuso sexual prévio, cirurgias, uso de medicações ou substâncias ilícitas.

O exame físico costuma ser pouco elucidativo, mas deve ser minucioso a fim de procurar doença orgânica associada.

13.3.2 Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial da dor pélvica crônica, estão outras afecções ginecológicas – endometriose, adenomiose, mioma, tumores e infecções – e não ginecológicas. Entre estas, temos afecções gastrintestinais – síndrome do intestino irritável, apendicite crônica, doença de Crohn, diverticulite, obstipação e outros –, afecções urológicas – nefrolitíase, infecção do trato urinário, instabilidade do músculo detrusor, cistite intersticial, síndrome da bexiga dolorosa, síndrome uretral – e outras causas, como distúrbios musculoesqueléticos e depressão. Em até metade dos casos, há uma ou mais causas associadas. Na ausência de um diagnóstico etiológico bem definido, deve ser considerada uma desordem neuromuscular e psicossocial complexa. Nessas pacientes, é importante pesquisar o antecedente de abuso sexual, físico ou psicológico, ou, ainda, traumas emocionais.

Todos os métodos propedêuticos para a investigação das doenças citadas podem ser empregados, como ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância

magnética, exames laboratoriais, histerossalpingografia, histeroscopia, culturas de secreções vaginais e endocervicais e até videolaparoscopia. A decisão de qual método utilizar vai depender das suspeitas após anamnese e exame físico bem dirigidos.

Diagnósticos diferenciais:

1. Afecções ginecológicas:

- a) Endometriose;
- b) Adenomiiose;
- c) Miomatose uterina;
- d) Tumores;
- e) Doença Inflamatória Pélvica – DIP;
- f) Estenose cervical;
- g) Congestão pélvica;
- h) *Mittelschmerz* – dor de ovulação;
- i) Varizes pélvicas;
- j) Aderências.

2. Afecções gastrintestinais:

- a) Síndrome do intestino irritável;
- b) Doença de Crohn;
- c) Diverticulite;
- d) Obstipação crônica;
- e) Tumores.

3. Afecções urológicas:

- a) Nefrolitíase;
- b) Infecção do trato urinário;
- c) Instabilidade do músculo detrusor;
- d) Cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa;
- e) Síndrome uretral.

4. Outras causas:

- a) Alterações musculoesqueléticas;
- b) Fibromialgia;
- c) Causas psicossomáticas.

13.3.3 Tratamento

Escolher o melhor plano terapêutico se baseará em uma decisão conjunta entre o médico e a paciente. Em geral, a abordagem escolhida é uma combinação de tratamentos.

A princípio, o tratamento da dor pélvica crônica, que não está associada a comorbidades, deve ser multidisciplinar. No momento da dor aguda, analgésicos e anti-inflamatórios devem ser empregados. Nos intervalos entre as crises dolorosas, medidas diversas, como exercícios físicos, psicoterapia, técnicas de relaxamento muscular e acupuntura, podem ser administradas. Tal complementação terapêutica nos intervalos dolorosos é muito importante, tanto para a diminuição da intensidade da dor quanto para o aumento dos intervalos entre os seus episódios.

Nos casos de etiologia específica diagnosticada, o ACOG recomenda o tratamento segundo o Quadro 13.1.

Quadro 13.1 - Recomendação de tratamento de dor pélvica crônica do American Congress of Obstetricians and Gynecologists

	Tratamentos	Indicações
Nível de evidência A	Contraceptivo oral combinado	Dismenorreia primária
	AINEs	
	Progestogênios	Endometriose, congestão pélvica
	Agonista de GnRH	Endometriose
	Ablação/ressecção laparoscópica	
Neurectomia pré-sacral	Dismenorreia central localizada	
	Psicoterapia adjuvante	Dor pélvica crônica
Nível de evidência B	Lise de aderência	Dor pélvica relacionada a aderências densas na bexiga
	Histerectomia	Sintomas do trato reprodutivo
	Estimulação do nervo sacral	Dor pélvica crônica
Acupuntura		
Nível de evidência C	Antidepressivos	Dor pélvica crônica
	Opioides	

Fonte: adaptado e modificado de *ACOG Practice Bulletin*, nº 51. Chronic pelvic pain, 2004.

Qual o **tratamento** medicamentoso de maior **eficácia** para o tratamento da síndrome **pré-menstrual**?

A síndrome pré-menstrual é um conjunto de sintomas físicos e/ou emocionais que ocorrem no período pré-menstrual. A classe medicamentosa que apresenta a maior eficácia no seu tratamento é a dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

A dismenorreia é a dor associada à menstruação. Pode ser primária, cólica menstrual propriamente dita, ou secundária, decorrente de alguma patologia.

A dor pélvica crônica é multifatorial. Devem ser avaliadas as causas ginecológicas, urológicas e gastrointestinais.

HPV E NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS CERVICAIS

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Márcia Pereira de Araújo

Tiago José de Oliveira Gomes

Jader Burtet

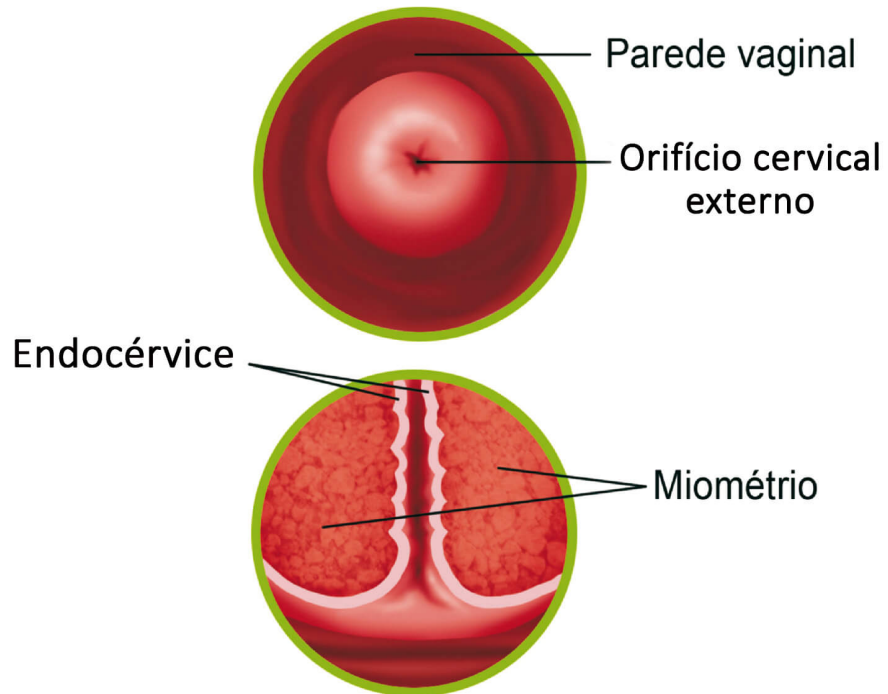
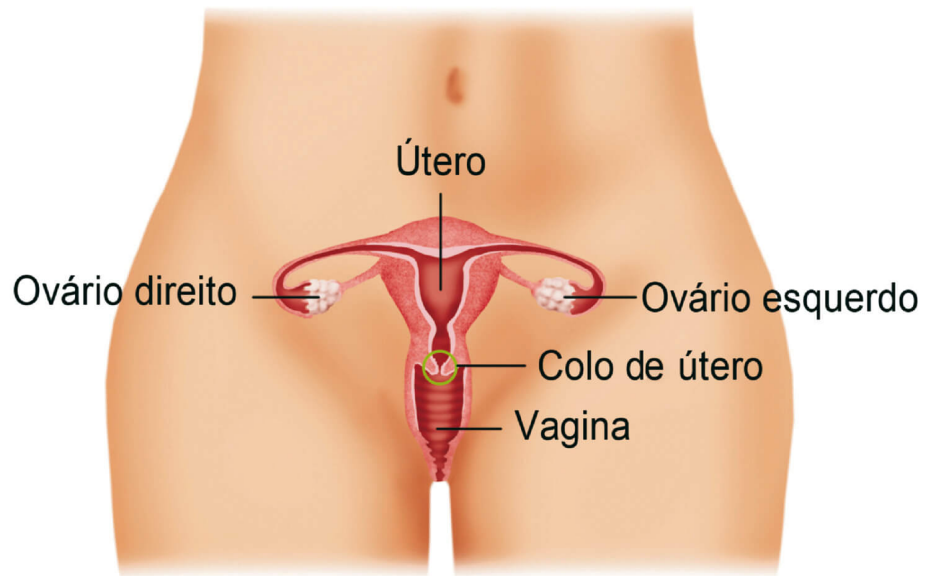
14

Qual a **conduta** indicada para **paciente** de 22 anos com resultado de **citologia** compatível com lesão **intraepitelial** de baixo grau?

14.1 O COLO UTERINO

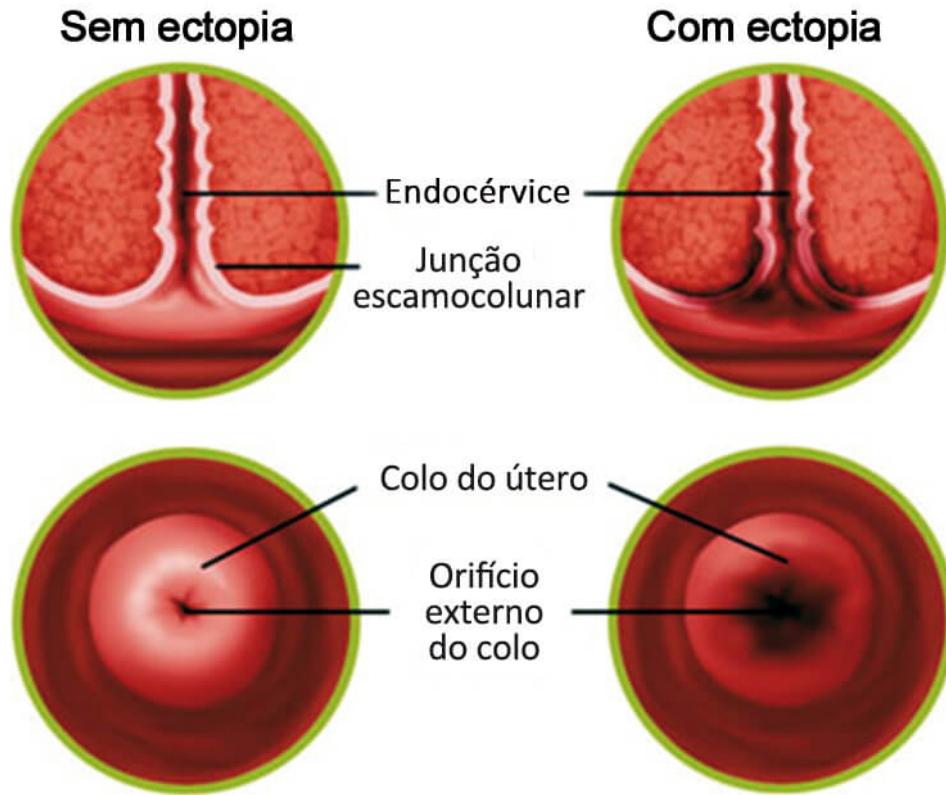
O colo uterino é revestido por dois tipos epiteliais distintos: epitélio pavimentoso estratificado, envolvendo a sua porção ectocervical ou vaginal, e epitélio colunar simples – mucosa glandular –, revestindo o canal endocervical. A transição entre tais epitélios é a junção escamocolunar (JEC) ou zona de transformação – área de maior suscetibilidade para o desenvolvimento de neoplasias devido à alta taxa de mitoses desse epitélio.

Figura 14.1 - Anatomia macro e microscópica do aparelho genital feminino



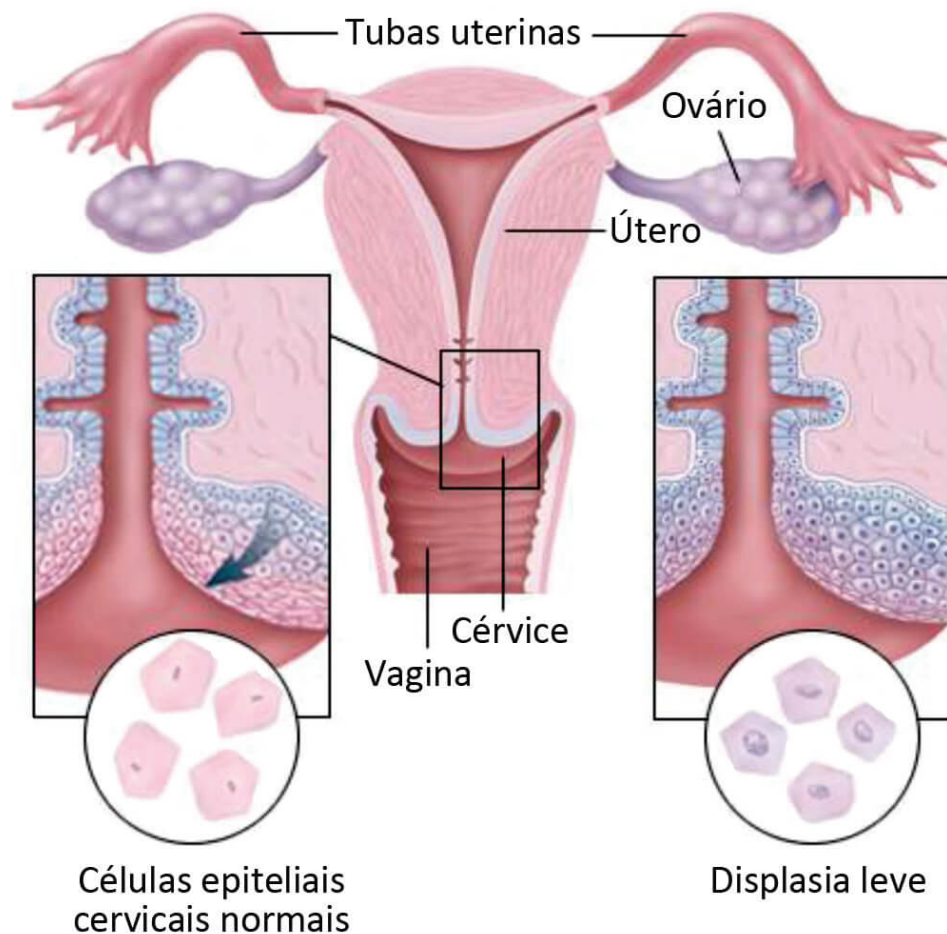
Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Figura 14.2 - Colo uterino normal e ectopia genital.



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

Figura 14.3 - Epitélio cervical normal e displásico

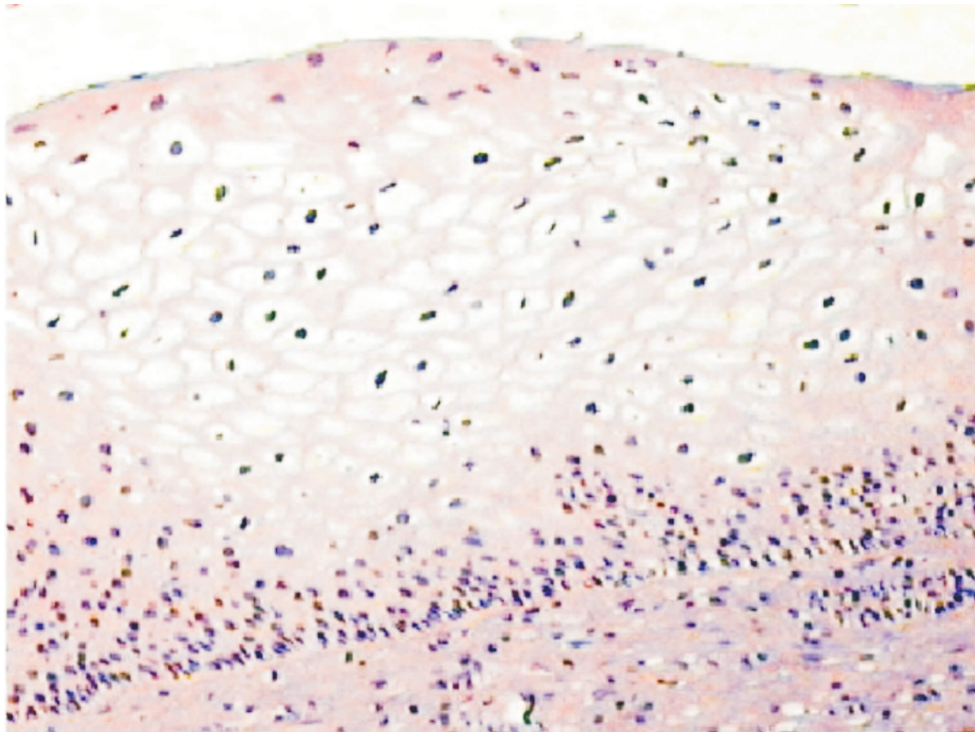


Fonte: adaptado de A Pioneering Cervical Cancer Prediction Prototype in Medical Data Mining using Clustering Pattern, 2015.

O epitélio pavimentoso estratificado apresenta três estratos celulares distintos:

- 1. Camada profunda:** constituída por dois tipos celulares – camada basal, células pequenas e arredondadas, e camada parabasal, de células maiores, com núcleos grandes e vesiculosos;
- 2. Camada intermediária:** constituída por tipos celulares poligonais, citoplasma rico em glicogênio e núcleo de tamanho intermediário;
- 3. Camada superficial:** com células orangiófilas e núcleo picnótico, tão menor quanto mais maduro o epitélio.

Figura 14.4 - Epitélio pavimentoso estratificado



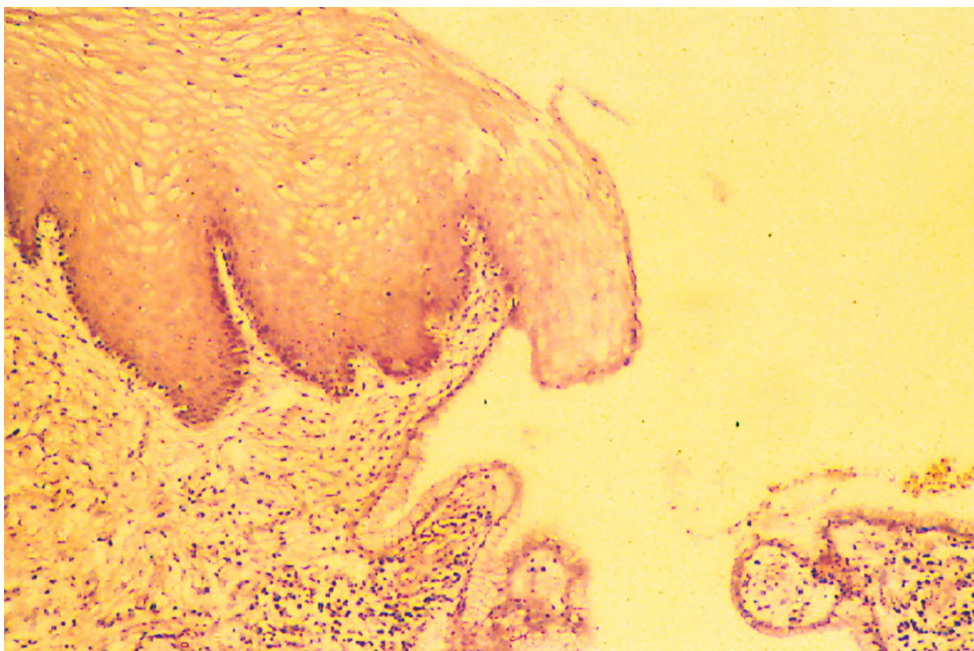
O epitélio escamoso é multiestratificado, composto de células basais de reposição com núcleos arredondados ativos e citoplasma escasso, e situa-se diretamente sobre a membrana basal, que separa o epitélio do tecido conjuntivo subjacente. As células das camadas mais superficiais tornam-se mais especializadas, diferenciadas para proteção. O epitélio escamoso localiza-se na ectocérvice e a sua estratificação funciona como camada protetora contra as agressões próprias do meio vaginal – acidez, microbiota, coito.

O epitélio glandular endocervical reveste o canal endocervical. Ele é constituído por camada única de células, com seu núcleo situado na parte basal do citoplasma, sendo algumas dessas células ciliadas. Esse epitélio é responsável pela produção de muco, que tem por função capacitar os espermatozoides no momento da sua passagem pelo canal endocervical. Por ser uma camada única de células, o epitélio glandular é friável e

sangra com facilidade quando ocorrem pequenos traumas como a inserção do espéculo.

Ambos os epitélios estão separados do tecido conectivo subjacente por meio da membrana basal, de grande importância no estudo e no prognóstico das neoplasias de colo.

Figura 14.5 - Corte histológico da junção escamocolunar



A JEC corresponde ao encontro desses dois tipos de epitélio e, ao exame especular, pode apresentar-se no nível do orifício cervical externo, evertida, na ectocérvice; ou invertida, dentro do canal endocervical. A topografia da JEC é influenciada por múltiplos fatores, como faixa etária, paridade, anticoncepção hormonal, traumatismo, ciclo gravídico- puerperal e infecções. A observação da JEC durante os exames ginecológicos e colposcópico é fundamental, pois a quase totalidade das lesões neoplásicas surgem no nível da JEC. A JEC é o encontro do epitélio simples colunar com o epitélio escamoso. Ela é formada por um segmento de epitélio

metaplásico. Essas células estão em processo constante de divisão celular, sendo, portanto, um epitélio dinâmico. Isso justifica o maior risco de transformação neoplásica nesse sítio.

Figura 14.6 - Colo com ectopia – exposição da junção escamocolunar e do epitélio glandular endocervical



Figura 14.7 - Visão colposcópica normal do colo uterino

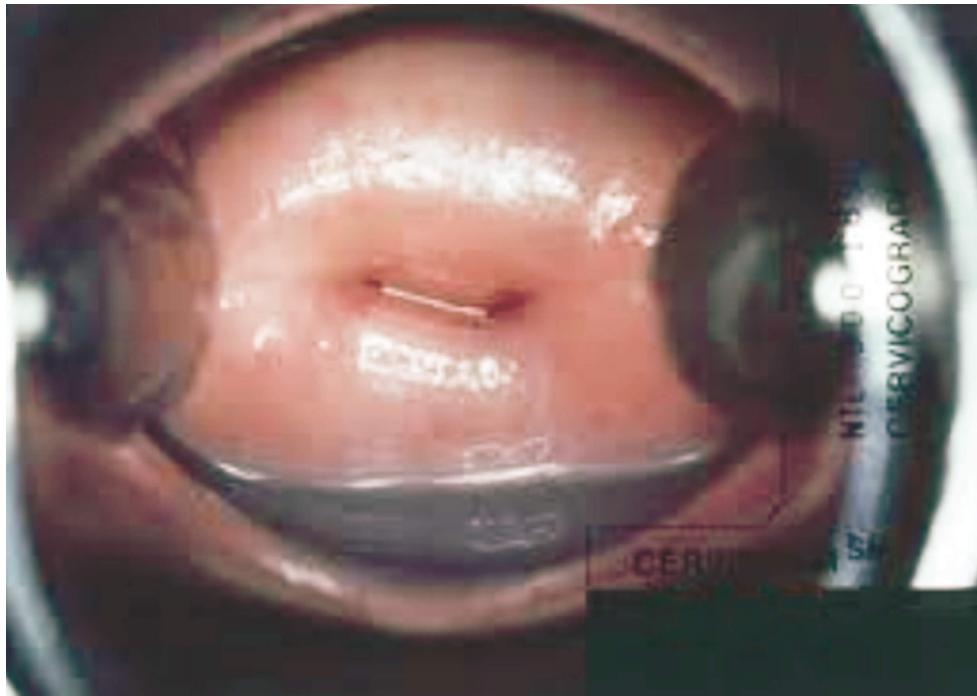
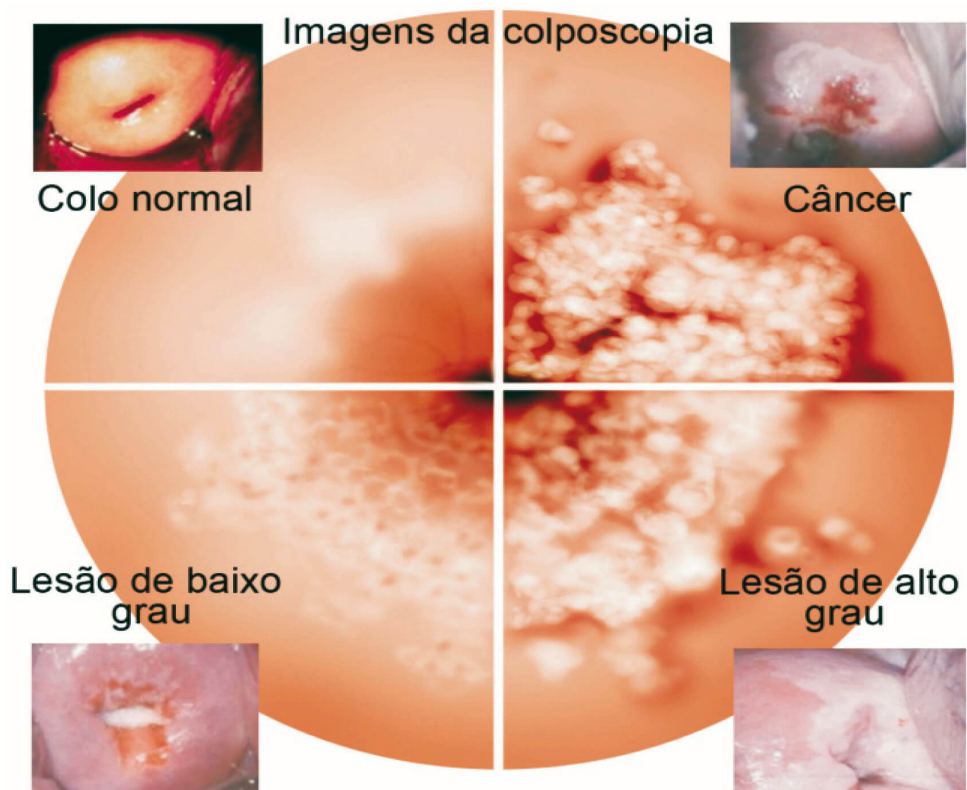


Figura 14.8 - Diversos aspectos macroscópicos do colo uterino



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

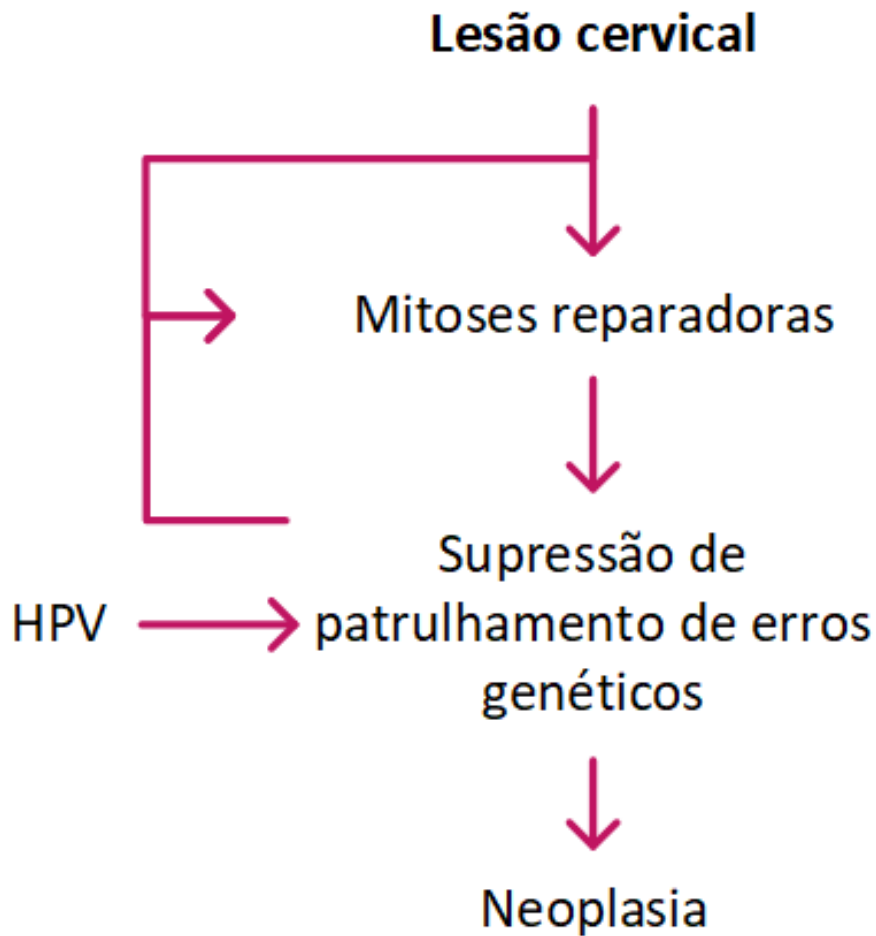
14.2 NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS CERVICAIS

As Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NICs) do colo uterino correspondem a um grupo de alterações da maturação celular restritas ao epitélio – não invadem a membrana basal – e são graduadas segundo a proporção de células imaturas atípicas e o grau de displasia/atipia celular. Essas lesões caracterizam-se pelo aumento da relação núcleo-citoplasma, atipias nucleares e mitoses e, em geral, acompanham-se de sinais citológicos indicativos de infecção pelo HPV.

Histologicamente, podem ser classificadas em três graus de gravidade: NIC I, II ou III. Por outro lado, atualmente, há tendência em agrupar essas lesões em duas grandes categorias: lesões de baixo grau (NIC I) e de alto grau (NICs II e III).

14.2.1 Etiologia/história natural

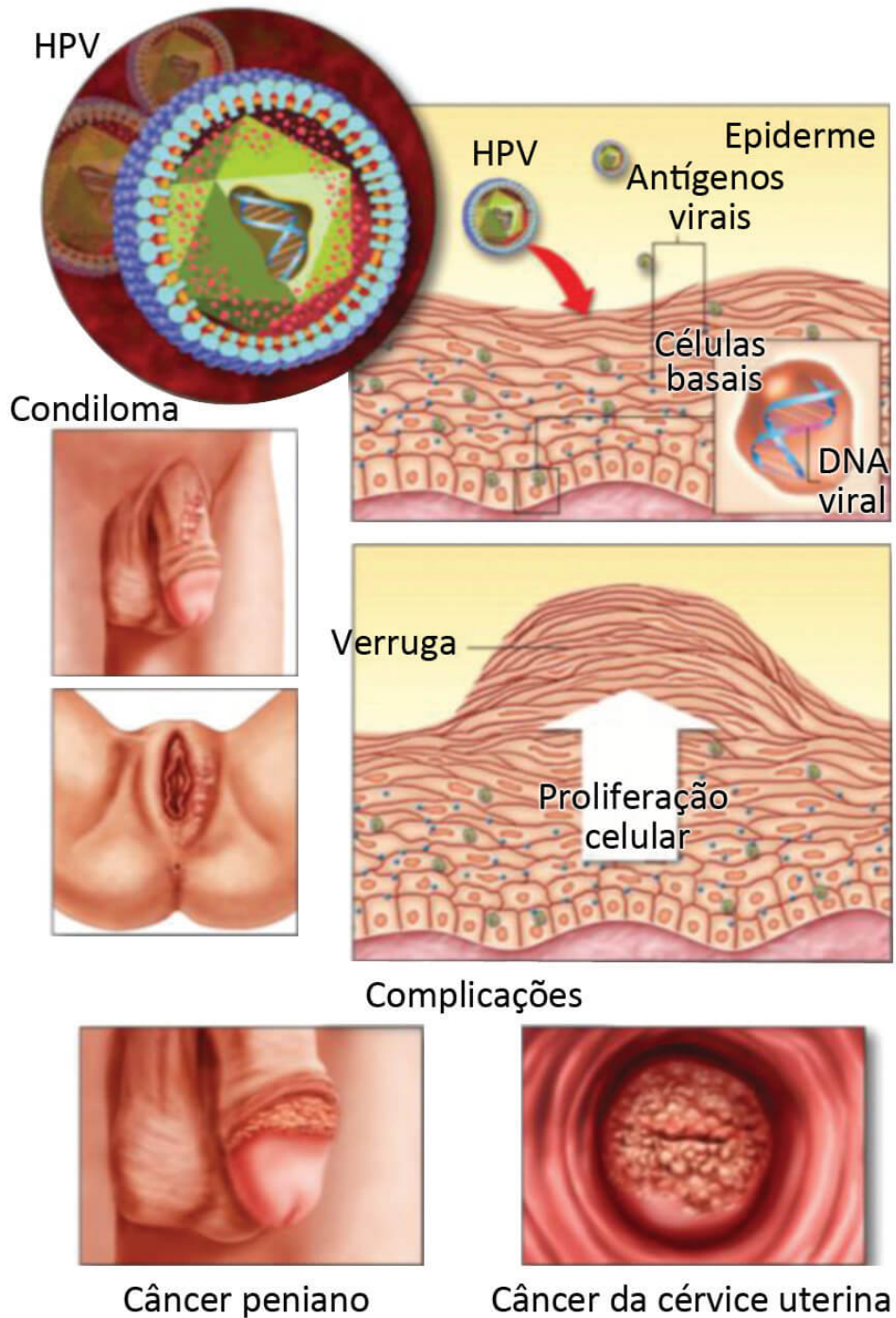
Figura 14.9 - Evolução/etiologia das lesões pré-malignas



Fonte: Elaborado pelos autores.

Vários estudos mostram relação direta entre a presença de HPV e as NICs. Alguns tipos de HPV agregam-se ao genoma celular e fazem que as células se desviem de seu processo natural de maturação, formando um novo tipo celular anárquico e displásico e iniciando a carcinogênese do colo uterino.

Figura 14.10 - Infecção pelo papilomavírus humano



Existem, atualmente identificados, mais de 200 tipos diferentes de HPV. Quanto ao seu potencial carcinogênico, podemos dividir os subtipos do HPV em dois grandes grupos:

1. Baixo risco (grupo A): 6, 11, 42, 43, 44 – maior relação com condilomas;

2. Alto risco (grupo B): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 – relação direta com NIC e carcinoma invasor.

14.2.1.1 Resumo do papilomavírus humano

1. Está relacionado com, aproximadamente, 90% das NICs;
2. Provoca o aparecimento de células coilocitóticas – hiper Cromasia nuclear, binucleação, atipia, formação de halo ao redor do núcleo. A coilocitose é um achado citopático característico da presença do HPV no exame colpocitológico de colo uterino. Não é uma lesão precursora do câncer;
3. Pode permanecer oculto – paciente assintomática – e formar lesões condilomatosas – verrucosas –, além de lesões pré-neoplásicas (NICs) e neoplásicas;
4. Pode incorporar o genoma viral às células, causando indiferenciação e mitoses, fenômeno ligado aos genes E6 e E7;
5. Apresenta correlação com outros tipos de câncer:
 - a) Estudos apontam aumento de até quatro vezes o risco de carcinoma de células escamosas de orofaringe em indivíduos infectados com cepas de HPV do grupo de alto risco;
 - b) Existe aumento descrito, também, para o carcinoma de pênis e do canal anal, especialmente associado ao subtipo 16;
 - c) Este risco é aumentado em pacientes portadores de HIV.

14.2.2 Prevenção

O primeiro método de prevenção é o uso de preservativo. Alguns estudos apontam que o uso de preservativo aumenta as taxas de regressão espontânea de lesões associadas ao HPV em mulheres com NIC. As vacinas para HPV são sintetizadas com técnicas recombinantes de engenharia genética a partir de cápsulas proteicas “vazias” (VLP – *Virus-Like Particles*);

não contêm nenhum material genético (DNA ou RNA) e, portanto, não têm risco de desenvolver uma infecção. O princípio ativo das vacinas é denominado partícula semelhante a vírus, ou ainda, pseudovírus. Existem três tipos de vacina para HPV: a quadrivalente ou tetravalente, que protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18; a bivalente, que protege contra os subtipos 16 e 18; a nonavalente, que protege contra os mesmos quatro tipos da quadrivalente (6, 11, 16 e 18) mais os subtipos 31, 33, 45, 52 e 58. Todas as vacinas conferem imunidade à mucosa vaginal com base na produção de anticorpos IgG, que evitam a penetração do vírus no ambiente intracelular. São preconizadas para homens e mulheres entre 9 e 26 anos, preferencialmente antes do primeiro contato sexual ou do primeiro contato com o vírus. A posologia da vacina bivalente recomendada na bula consiste em três doses (0, 1 e 6 meses). A tetravalente e a nonavalente também são realizadas em três doses, mas os intervalos são diferentes (0, 2 e 6 meses). Atualmente, não há estudos conclusivos que demonstrem o tempo de imunização, porém não são recomendadas novas doses de reforço. Os estudos desenvolvidos com as vacinas englobaram homens e mulheres dos 9 aos 26 anos. Todavia, não há contra-indicação para aplicá-las após os 26 anos, caso seja este o desejo do paciente.

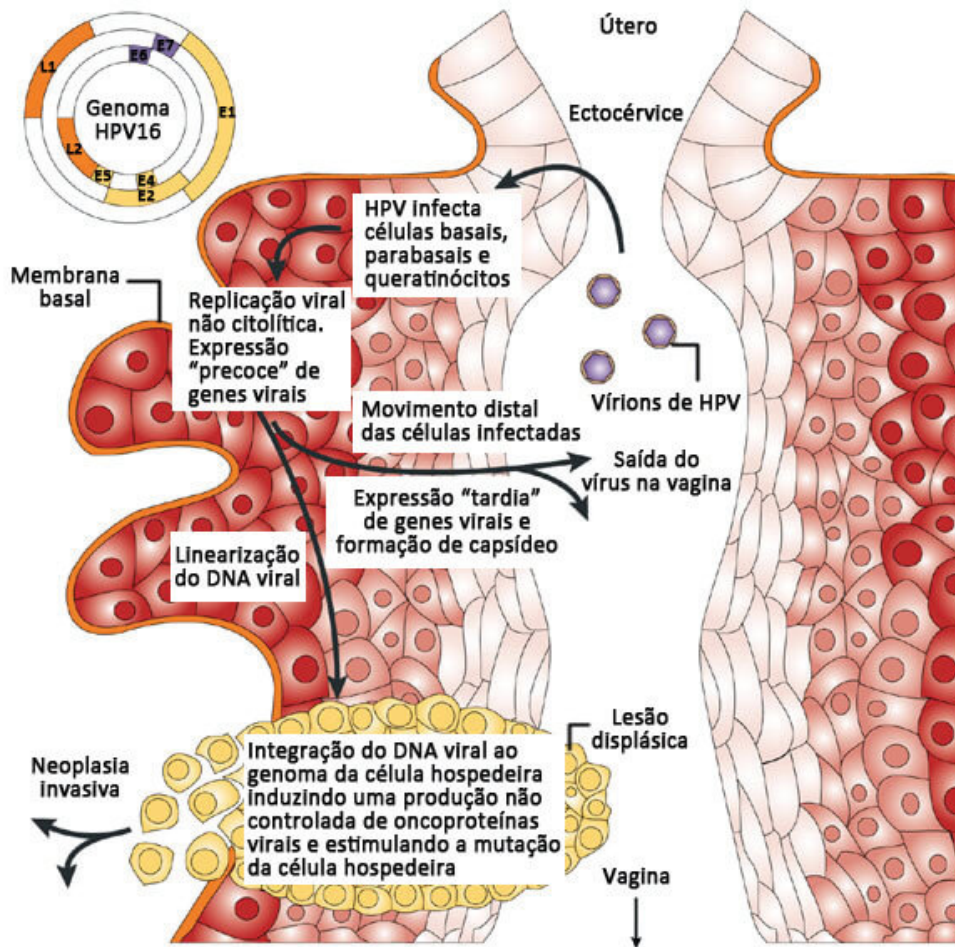
O Ministério da Saúde incorporou a vacinação para o vírus HPV no Programa Nacional de Vacinação. A vacina anti-HPV oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é a tetravalente. Todavia, a posologia e a faixa etária são diferentes das que são recomendadas na bula. A posologia indicada pelo órgão governamental é de duas únicas aplicações com intervalo de 6 meses. Tendo em vista que existem evidências de que a aplicação de apenas duas doses seria suficiente, o Ministério da Saúde começou a fornecer a vacina dessa forma. A faixa

etária indicada pelo Ministério da Saúde é dos 9 aos 14 anos incompletos para meninas, e dos 11 aos 14 para meninos.

A exceção à regra são os pacientes portadores de HIV, pacientes transplantados (órgãos sólidos) e oncológicos. Para essa população, a faixa etária que tem direito à imunização é dos 9 aos 26 anos. Além disso, nesses três cenários, o Ministério da Saúde recomenda que a vacina seja feita em três doses (0, 2 e 6 meses).

Uma particularidade importante da vacinação é que ela não dispensa o exame citopatológico de rastreamento do colo uterino. Mesmo as meninas vacinadas devem manter o rastreamento rotineiro, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde.

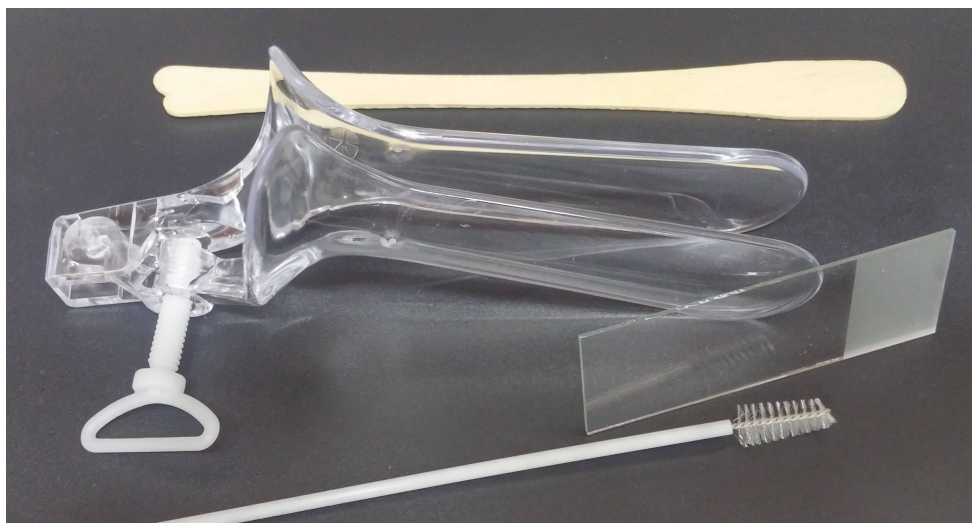
Figura 14.11 - Mecanismo de infecção e replicação viral do papilomavírus humano



14.2.3 Rastreamento

O exame universal de rastreamento do câncer do colo uterino e das suas lesões precursoras é o citopatológico do colo uterino, também chamado colpocitologia oncótica ou ainda exame de *Papanicolaou*. Trata-se de um exame simples, de baixo custo e fácil reprodutibilidade, usado no mundo inteiro para rastreamento do câncer cervical. A coleta é feita por meio do exame especular. A amostra citológica consiste na rotação em 360 ° da espátula de Ayre e/ou do *cytobrush* (Figura 14.12).

Figura 14.12 - Material para coleta do exame citopatológico do colo uterino



Fonte: Pathos.

14.2.3.1 Quem tem indicação de rastreamento no Brasil?

O Ministério da Saúde propõe o rastreamento com exame citopatológico de colo uterino para mulheres a partir dos 25 anos que tenham iniciado atividade sexual. A orientação é realizar um exame aos 25 e o próximo com intervalo de 1 ano. Se ambos os exames forem adequados para avaliação, representativos da JEC e negativos para malignidade, a recomendação é que o exame seja feito a cada 3 anos até os 64 anos de idade. A justificativa para o intervalo de 3 anos entre os exames é a velocidade lenta de progressão das lesões. É pouco provável que uma lesão intraepitelial evolua para carcinoma invasor em menos de 3 anos.

Não é recomendado o rastreamento antes dos 25 anos devido à baixa incidência de lesões de alto grau nessa faixa etária e à alta taxa de falsos positivos. Estes últimos levam a um número elevado de colposcopias e biópsias consideradas desnecessárias pelas diretrizes do Ministério da Saúde. A prevalência de HPV é alta nessa faixa etária, mas a probabilidade de lesões de alto grau é baixa. Dessa maneira,

mesmo em pacientes que iniciaram a vida sexual precocemente e que têm histórico de múltiplas parcerias sexuais, o rastreamento deve ser iniciado somente aos 25 anos.

A suspensão do rastreamento aos 64 anos poderá ser realizada desde que, nos últimos 5 anos, a paciente tenha pelo menos dois exames negativos para neoplasia. As coletas podem ser suspensas após os 64 porque o risco de uma lesão surgir e progredir para uma doença invasora é muito baixo nessa faixa etária. Para mulheres com mais de 64 anos que nunca foram submetidas ao rastreamento, devem-se realizar dois exames com intervalo de 1 a 3 anos. Se ambos os exames forem negativos, a paciente poderá ser dispensada das coletas.

Se a paciente interrompeu o rastreamento por algum motivo – não compareceu à unidade de saúde a cada três anos –, o rastreamento deve ser reiniciado. Ela deve ser submetida a duas coletas com intervalo de um ano. Se os exames forem satisfatórios para avaliação, representativos da JEC e negativos para malignidade, pode-se indicar a coleta a cada três anos.

Outro ponto importante a salientar é que mulheres que não iniciaram a vida sexual aos 25 anos não têm indicação de rastreamento. Nas pacientes com relacionamento homoafetivo exclusivo, se houve algum tipo de penetração vaginal em qualquer momento, o rastreamento é necessário da mesma forma. Também não é recomendado o rastreamento em mulheres submetidas à histerectomia total por patologias benignas.

Não há contraindicação para coleta do exame em pacientes gestantes. Muitas vezes, a gestação pode ser uma boa

oportunidade para realizar o exame, tendo em vista que é o período em que a paciente procura o serviço de saúde com mais frequência.

Mulheres imunossuprimidas devem ser submetidas à coleta logo após o início da atividade sexual. Pacientes portadoras de HIV, em uso de imunossupressores após transplante de órgãos, em tratamentos de câncer ou usuárias crônicas de corticosteroides e outros imunossupressores constituem os principais exemplos desse grupo. Nessas pacientes recomenda-se a coleta a cada 6 meses por 1 ano. Se todos os exames forem normais, a diretriz será manter as coletas com intervalos anuais, enquanto se mantiver o fator de imunossupressão. Já nos casos de pacientes portadoras do vírus HIV cuja contagem de CD4 seja menor do que 200 células/mm³, as coletas devem ser semestrais.

14.2.3.2 Adequabilidade e representabilidade da amostra

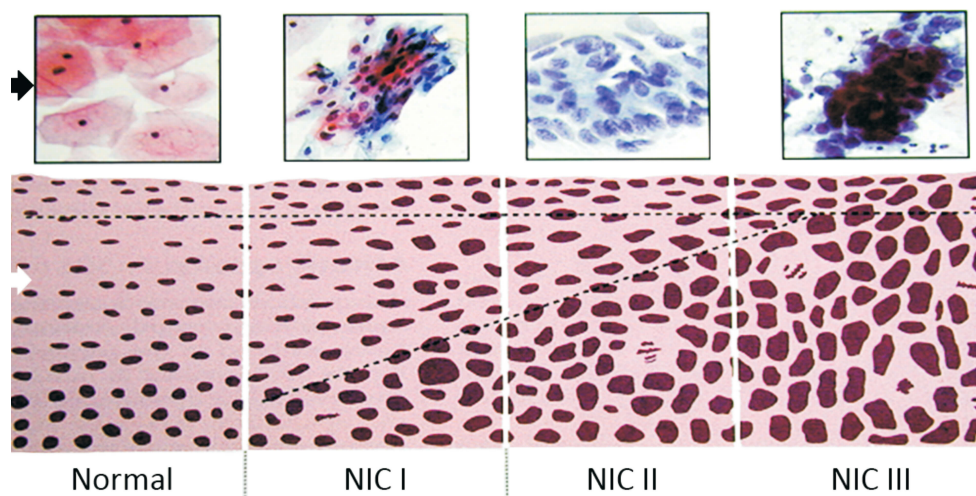
Serão considerados insatisfatórios para avaliação exames com material acelular ou hipocelular, aqueles cuja leitura seja prejudicada pela presença de hemácias, leucócitos, contaminantes externos ou, ainda, pela fixação inadequada. O patologista informa no laudo sempre que a amostra for insatisfatória. A conduta é a repetição em 6 a 12 semanas, realizando-se, quando possível, a correção do fator que levou ao resultado insatisfatório.

Quando o exame é satisfatório para avaliação, deve-se prestar atenção especial se houve representatividade das células metaplásicas da JEC. Além das células metaplásicas, podem estar representadas as células escamosas e as glandulares. A presença das células representativas da JEC é vista como um indicador de qualidade da coleta. Todavia, amostras somente

das células escamosas que forem satisfatórias para avaliação não requerem nova coleta. Nesses casos, se o resultado evidenciar ausência de malignidade, as coletas deverão ser repetidas com intervalo de 1 ano, e, após dois exames normais anuais consecutivos negativos, o intervalo deverá passar a ser de 3 anos.

14.2.4 Classificação

Figura 14.13 - Evolução da neoplasia intraepitelial cervical até a forma III e lâminas coradas por *Papanicolaou* correspondentes



14.2.4.1 NIC I

Caracteriza-se pela substituição de menos de 1 terço da espessura do epitélio por células imaturas e atípicas. As alterações mais comuns observadas à citologia são:

1. Grau leve de discariose;
2. Presença de células superficiais com núcleos atípicos acompanhadas de coilocitose – lesão sugestiva da infecção pelo HPV;

3. Quando coradas pela técnica de *Papanicolaou*, essas lesões apresentam células escamosas de núcleos grandes, hipercromasia e/ou halo citoplasmático de reforço.

14.2.4.2 NIC II

Caracteriza-se por alterações celulares que ocupam até 2 terços da espessura do epitélio escamoso. As alterações mais comuns são:

1. Diferenciação celular incompleta nas camadas superiores;
2. Células intermediárias encontradas na camada superficial com núcleos atípicos.

Ao exame de *Papanicolaou*, observam-se células escamosas atípicas menores do que as superficiais, com características tintoriais de célula intermediária.

14.2.4.3 NIC III

O distúrbio de maturação é mais extenso e caracterizado pela substituição total ou de pelo menos mais de 2 terços da espessura epitelial por células escamosas do tipo basal ou parabasal, com as seguintes alterações:

1. Alta relação núcleo-citoplasmática;
2. Hipercromasia;
3. Mitoses atípicas;
4. Contornos celulares atípicos.

As células, basais ou parabasais, com essas alterações dispõem-se ao longo do epitélio sem qualquer organização, verticalizadas, mimetizando a disposição que assumem na camada basal de epitélios normais. Quando este último

comportamento é identificado, a lesão assume aspecto dito basaloide.

O exame colpocitológico – *Papanicolaou* – permite a identificação de células imaturas e atípicas de núcleos nus e volumosos, com cromatina disposta “em sal e pimenta”. Essa característica foi considerada típica dos carcinomas *in situ*. Estes comportam-se como NIC III, e a maioria dos autores considera NIC III e carcinoma *in situ* como a mesma lesão.

Figura 14.14 - Lâminas de biópsia de colo uterino para avaliação de neoplasias intraepiteliais cervicais

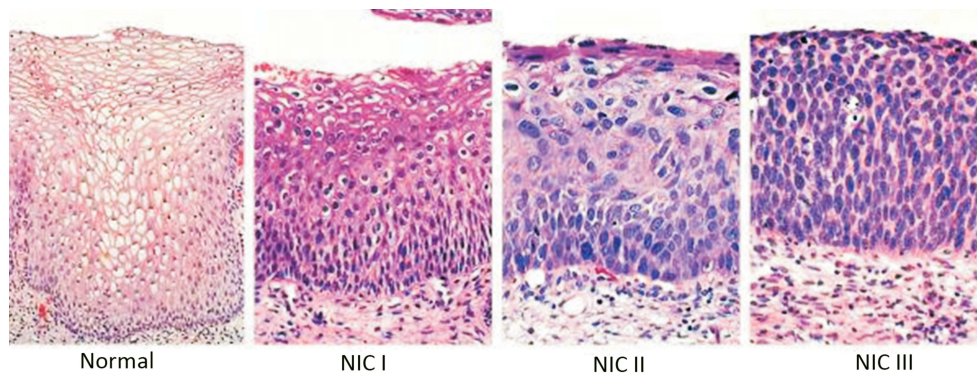


Figura 14.15 - Métodos diagnósticos

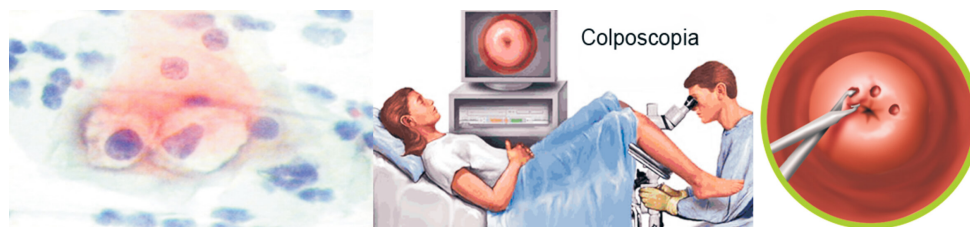
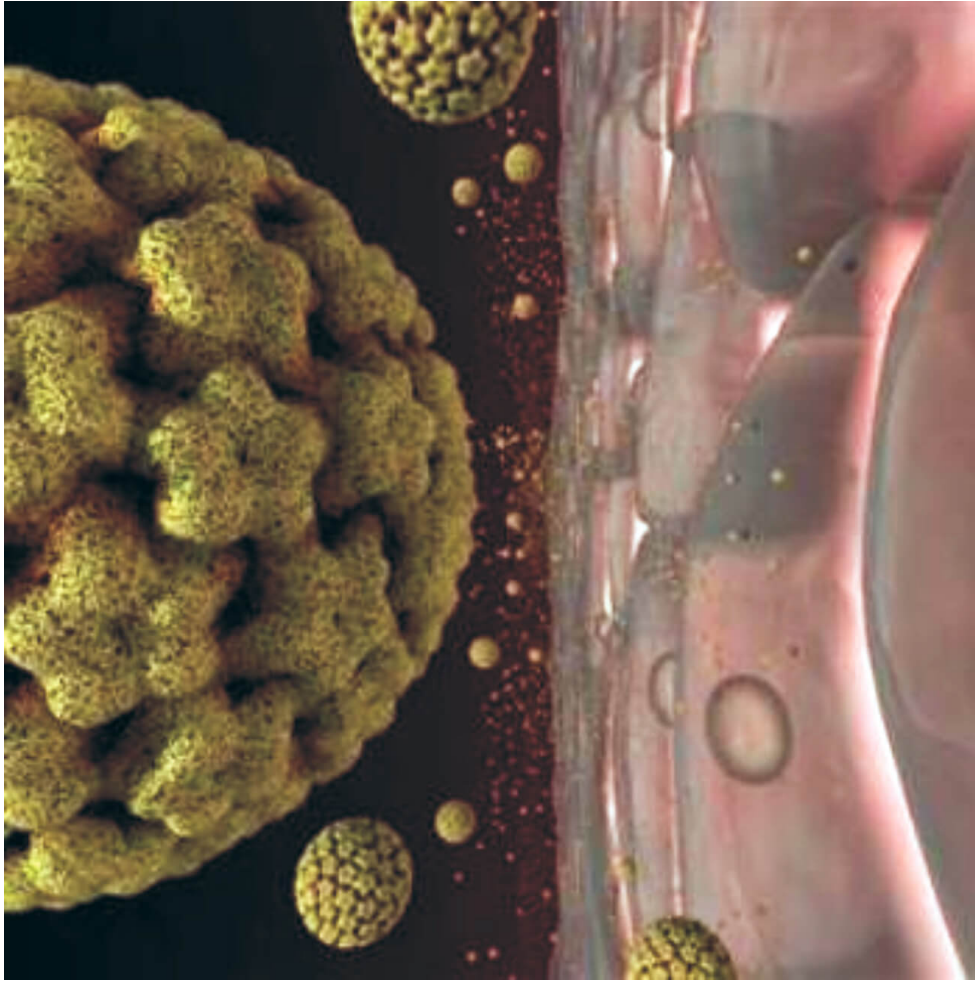


Figura 14.16 - Papilomavírus humano



É importante lembrar que as NICs são neoplasias intraepiteliais. Portanto, a lesão neoplásica está restrita ao epitélio, não há invasão da lâmina basal. Dessa forma, não existe a possibilidade de metástases.

14.2.5 Diagnóstico

O diagnóstico das NICs baseia-se no tripé composto por colpocitologia ou *Papanicolaou*, colposcopia e biópsia (anatomopatológico). O exame padrão-ouro para o diagnóstico é a biópsia – diagnóstico histológico.

A colpocitologia já passou por diversas classificações desde 1941, quando foi apresentada. Em 1998, surgiu a primeira

edição de Bethesda, cuja mudança primordial foi a alteração das conhecidas “classes de *Papanicolaou*”, até então utilizadas, por uma nova nomenclatura que considerava diversos aspectos: adequação do material coletado, idade da paciente, data da última menstruação, gestação, presença de hemorragia, uso de hormônios e quaisquer outras informações que pudessem gerar alterações no resultado da citologia. Apesar de mais detalhista, a classificação de Bethesda está sujeita a inúmeras críticas – difícil reprodutibilidade, desconhecimento por parte da população médica em geral. Sua última revisão foi feita em 2001 e é atualmente adotada; pouco difere da última, publicada em 1991, mas a mudança conceitual importante entre elas foi a substituição do termo “diagnóstico” por “interpretação” ou “resultado”, enfatizando que a citologia oncótica pela coloração de *Papanicolaou* não é um diagnóstico definitivo, mas uma triagem para, se necessário, posterior confirmação com análise anatomopatológica realizada em material de biópsia coletado na colposcopia.

Quadro 14.1 - Relação entre as diversas nomenclaturas

Classificação citopatológica de <i>Papanicolaou</i> (1941)	Classificação histológica da Organização Mundial da Saúde (1952)	Classificação histológica de Richart (1967)	Sistema Bethesda (revisão de 2001)	Nomenclatura Citológica Brasileira
Classe I	--	--	Alterações benignas	Alterações benignas
Classe II	--	--	Atipias de significado indeterminado	Atipias de significado indeterminado

Classe III	Displasia leve	NIC I	Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL)	LSIL
	Displasia moderada e acentuada	NICs II e III	Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL)	HSIL
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL	HSIL
			Adenocarcinoma <i>in situ</i>	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

A classificação das NICs é dividida em baixo e alto grau:

1. Lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau: NIC I;
2. Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau: NICs II e III.

O diagnóstico definitivo das NICs baseia-se na histologia, ou seja, requer biópsia.

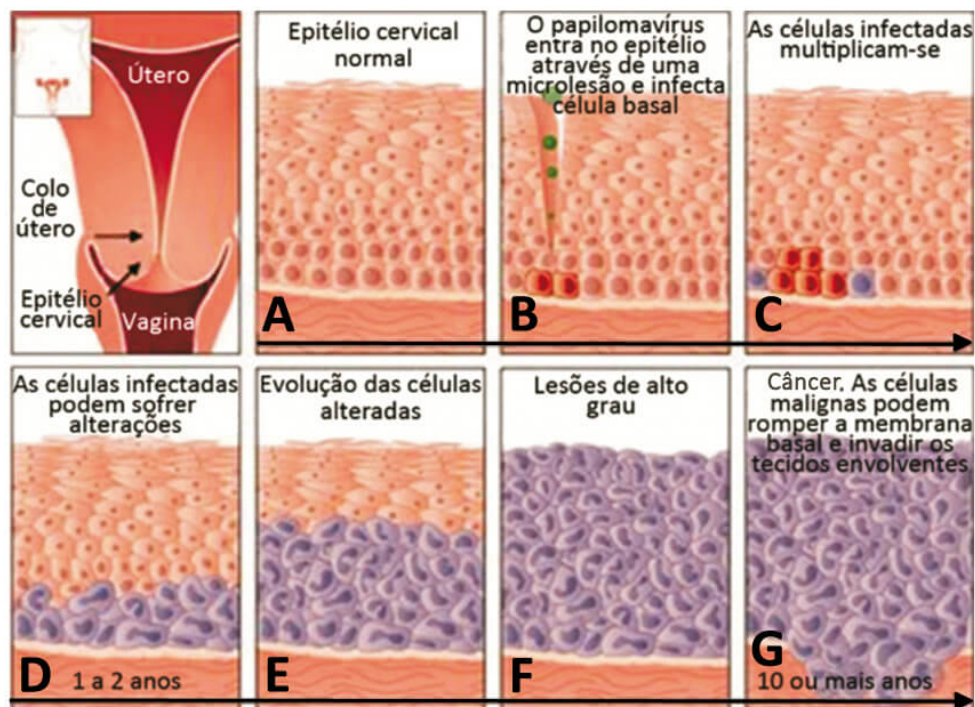
Recomenda-se que o exame de *Papanicolaou* seja laudado de acordo com a classificação do achado: lesão intraepitelial de baixo grau ou lesão intraepitelial de alto grau. Os resultados de NICs I, II e III devem ser determinados somente na histologia. Todavia, algumas instituições podem usar os termos NICs I, II e III para resultados do exame colpocitológico. Os outros achados anormais deste consistem nas células escamosas e glandulares atípicas. As células

escamosas atípicas de significado indeterminado são divididas em duas categorias:

1. Atipias em células escamosas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas: ASC-US;
2. Atipias em células escamosas de significado indeterminado, não se podendo afastar lesão de alto grau: ASC-H.

O termo AGUS, antigo Bethesda, foi substituído por AGC e indica a presença de células glandulares atípicas.

Figura 14.17 - Desenvolvimento do papilomavírus humano



Legenda: (A) normal; (B) inflamatório; (C) achados anormais; (D) ASC-US e AGUS; (E) lesões intraepiteliais de baixo grau; (F) lesões intraepiteliais de alto grau; (G) lesões intraepiteliais compatíveis com carcinoma epidermoide, adenocarcinoma e carcinoma de células claras.

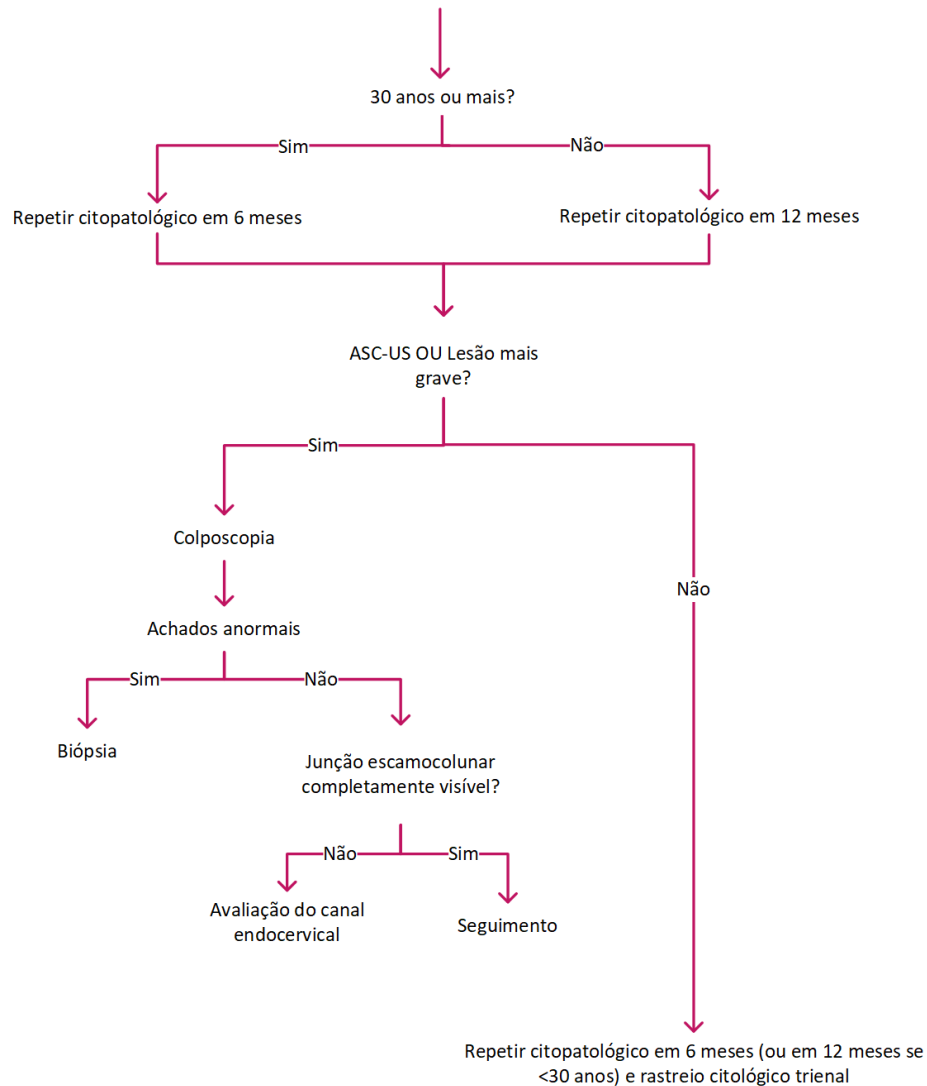
Segue a conduta recomendada de acordo com cada resultado anormal do exame de *Papanicolaou*.

14.2.5.1 Atipias em células escamosas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas – ASC-US

ASC-US consiste em achados citológicos não malignos, possivelmente associados a micro-organismos agressores, como os causadores de vulvovaginites e o próprio HPV. A conduta preconizada pelo Ministério da Saúde perante um resultado de ASC-US na citopatologia é a repetição da colpocitologia oncótica em 6 meses. A segunda coleta deve ser precedida pelo tratamento de eventuais infecções genitais ou estrogenização nas mulheres após a menopausa, quando necessário. Entretanto, se a paciente tiver entre 25 e 30 anos, o risco de lesão neoplásica será tão baixo que o Ministério da Saúde recomenda a sua repetição somente após 1 ano. Se a nova coleta revelar ASC-US ou lesão mais grave, a paciente deverá ser encaminhada para colposcopia. São necessários dois exames com ASC-US para que a colposcopia seja indicada. Já se o novo exame for normal, a paciente deverá repeti-lo em 6 meses, ou 1 ano, se tiver menos de 30 anos. Se o novo exame for normal, deverá ser encaminhada para o rastreamento habitual – a cada 3 anos. Portanto, também são necessários dois exames normais para a paciente ser liberada para o rastreamento usual. Diante de colposcopia normal e satisfatória (JEC visível), mantém-se o rastreamento semestral até dois resultados normais. No caso de colposcopia alterada, segue-se a realização de biópsia e a conduta conforme seu resultado. Já com o resultado de colposcopia insatisfatória, com JEC invisível ou parcialmente visível, realiza-se a avaliação do canal endocervical – coleta com *cytobrush* ou curetagem de canal.

Figura 14.18 - Recomendações de conduta para mulheres com diagnóstico citopatológico de ASC-US

Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas ASC-US



Fonte: Elaborado pelos autores.

É importante lembrar que a coleta do exame citopatológico não está recomendada antes dos 25 anos. Todavia, se por alguma razão foi realizada e o resultado apresentou ASC-US, a conduta será repetir o exame em 3 anos. Não há recomendação de repeti-lo em um intervalo menor de tempo, nem de realizar a colposcopia.

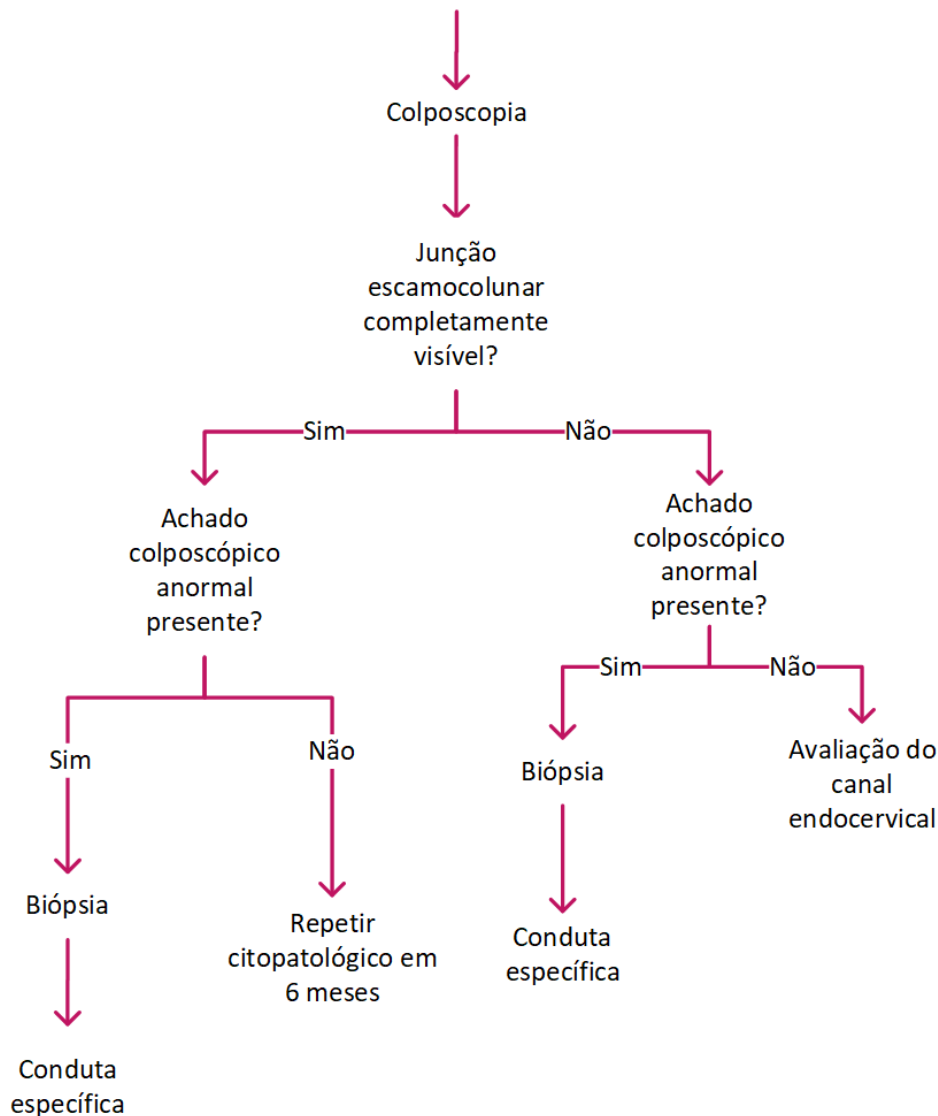
Outro detalhe importante é que em mulheres imunossuprimidas, no primeiro exame evidenciando ASC-US já se recomenda a realização de colposcopia. Essa é a única exceção para a conduta conservadora nas ASC-US.

14.2.5.2 Atipias em células escamosas de significado indeterminado, não se podendo excluir lesão de alto grau – ASC-H

No caso de diagnóstico citopatológico de ASC-H, é mandatória a colposcopia com biópsia imediatamente. Diante de alterações na colposcopia, a biópsia deverá ser realizada. Se a colposcopia não evidenciar lesão, a conduta deverá ser tomada de acordo com a visualização da JEC. Se a JEC for completamente visível, o próximo passo será a repetição da citologia em 6 meses. Todavia, se a JEC não for completamente visível, deverá ser feita a coleta endocervical. Esta coleta pode ser feita por meio da escova *cytobrush* ou da curetagem de canal.

Figura 14.19 - Recomendações de conduta para mulheres com diagnóstico de ASC-H

Células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H)



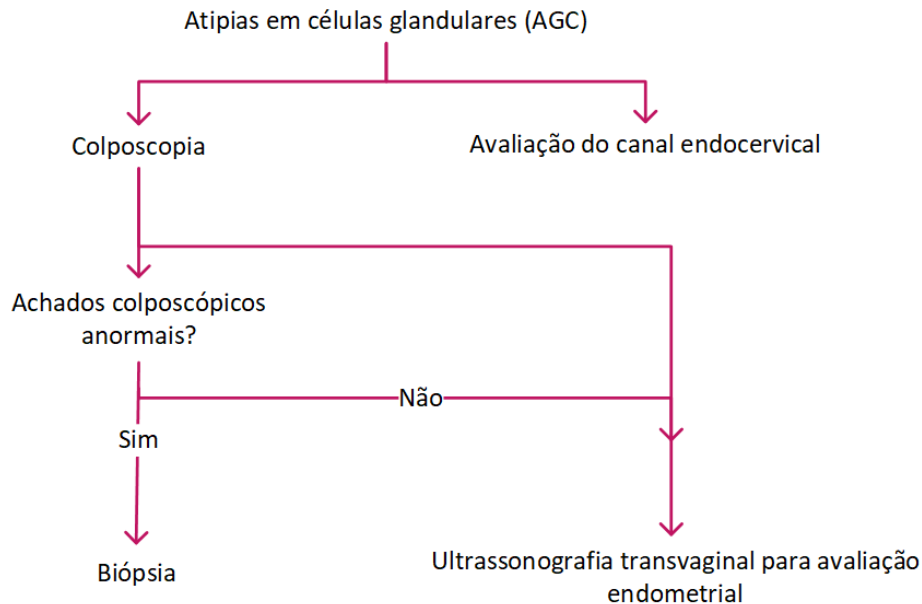
Fonte: Elaborado pelos autores.

O rastreamento não é indicado antes dos 25 anos. Entretanto, se foi realizado por algum motivo e o resultado apresentou ASC-H, a conduta é a mesma das outras pacientes, ou seja, ela deve ser encaminhada para colposcopia com biópsia dirigida.

14.2.5.3 Atipias em células glandulares – AGC

A sigla inglesa AGC, na nomenclatura mais antiga denominada AGUS, representa as “atipias de células glandulares”, podendo ter ou não relação com neoplasias intraepiteliais. Elas são consideradas bem mais graves do que as ASC-US, com maior risco de associarem-se à lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC II e NIC III) no anatomopatológico. As AGC também apresentam relação com a possibilidade de doença no canal endocervical – adenocarcinoma). Além disso, existe o risco de adenocarcinoma de endométrio nas pacientes com fatores de risco – as células endometriais neoplásicas descamam para a cérvix uterina e podem levar ao resultado de AGC no exame citopatológico. Por esses motivos, requerem maior investigação, com colposcopia imediata. Na colposcopia, deve ser realizada nova coleta de material para análise citopatológica do canal endocervical – *cytobrush* ou curetagem de canal. Se a colposcopia evidenciar lesão, deverá proceder-se à biópsia. Se não houver lesão visível na colposcopia, deverá indicar-se uma ultrassonografia transvaginal, com o intuito de avaliar a espessura endometrial. Concomitantemente, indica-se a investigação endometrial com ultrassonografia transvaginal em pacientes com 35 anos ou mais, seguida de estudo anatomopatológico endometrial, com aspirado ou histeroscopia, se houver algum achado ultrassonográfico anormal. As pacientes com menos de 35 anos, mas que apresentem sangramento uterino anormal ou o exame citopatológico do colo uterino evidencie células endometriais, também têm indicação de ultrassonografia transvaginal.

Figura 14.20 - Recomendações de conduta para mulheres com diagnóstico de AGC.



Fonte: Elaborado pelos autores.

É importante lembrar que o achado de AGC pode ter variações de nomenclatura de acordo com as instituições que aplicam as provas dos concursos. A maioria utiliza o termo “atipias em células glandulares”, mas algumas utilizam “atipias em células glandulares de significado indeterminado” ou ainda “atipias em células glandulares de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas”. Todavia, a conduta será sempre a mesma, ou seja, colposcopia e avaliação do canal endocervical. Mesmo que o termo “possivelmente não neoplásicas” esteja presente, o achado de atipias em células glandulares indica conduta investigativa sempre.

Se uma paciente com menos de 25 anos foi submetida à coleta e o resultado apresentou AGC, a conduta será a mesma da população em geral, ou seja, deverá ser encaminhada para colposcopia e coleta endocervical. Se houver sangramento uterino anormal ou presença de células endometriais na amostra, a avaliação endometrial com ultrassonografia também estará indicada.

14.2.5.4 Lesão intraepitelial de baixo grau – LSIL

A lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) é o achado sugestivo de NIC I. Quando existe diagnóstico histopatológico de NIC I, a conduta é conservadora, pois a maioria das lesões tem resolução espontânea. Dessa forma, o Ministério da Saúde não recomenda colposcopia para pacientes com diagnóstico de lesão de baixo grau no exame citopatológico. A conduta será repetir o exame em 6 meses. Se a lesão persistir na próxima citologia, a conduta será indicar a colposcopia com biópsia. Todavia, se o segundo exame apresentar resultado negativo, a paciente deverá ser novamente submetida a uma coleta em 6 meses. Se o novo exame for negativo, as coletas poderão passar a ser trienais, conforme rotina.

É importante lembrar que a coleta do exame citopatológico não está recomendada antes dos 25 anos. Todavia, se por alguma razão foi realizada e o resultado apresentou LSIL, a conduta será repetir o exame em 3 anos. Não há recomendação de repeti-lo em um intervalo menor de tempo, nem de realizar colposcopia.

As pacientes imunossuprimidas são exceção na conduta conservadora da lesão de baixo grau. Estas pacientes devem ser encaminhadas para colposcopia diante de um único exame apresentando LSIL.

14.2.5.5 Lesão intraepitelial de alto grau – HSIL

A lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) é o achado sugestivo de NIC II ou III. Neste caso, a conduta recomendada é a colposcopia com biópsia dirigida imediatamente.

Ao longo do tempo, a classificação de *Papanicolaou* foi sendo modificada, e as cinco classes originais foram relacionando-se com processos reativos, pré-neoplásicos e neoplásicos, como já descrito, e evolução decorrente de melhores entendimentos sobre biologia tumoral, o que permitiu, inclusive, estabelecer o conceito de NIC e a associação do câncer de colo uterino com HPV.

Se uma paciente com menos de 25 anos apresentar um exame com resultado de HSIL, a conduta será encaminhá-la para colposcopia com biópsia dirigida.

Figura 14.21 - Lesão microinvasiva

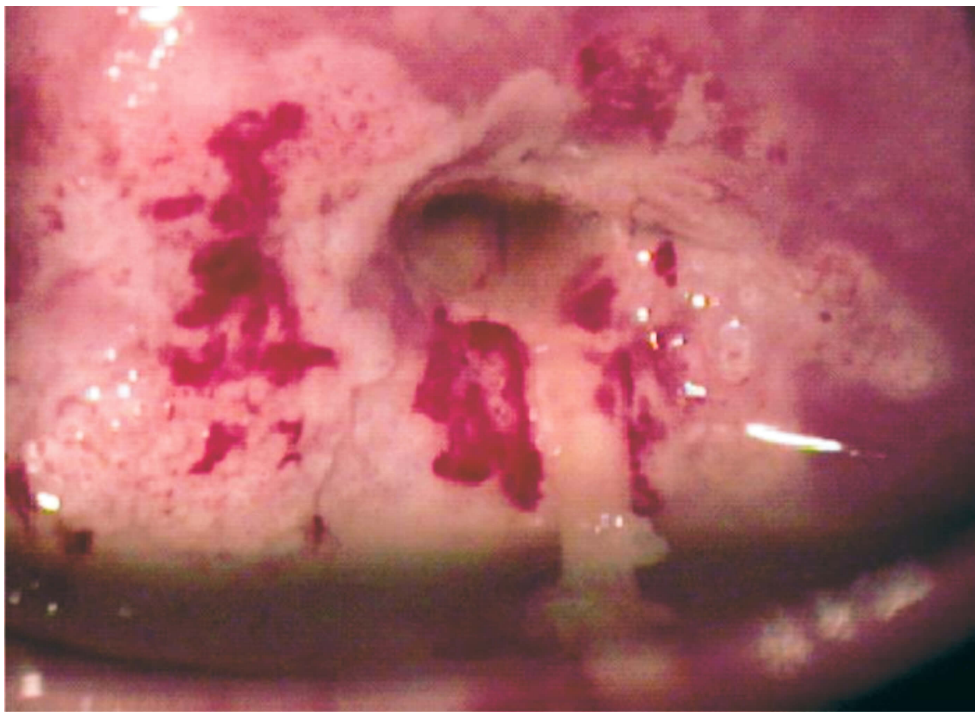
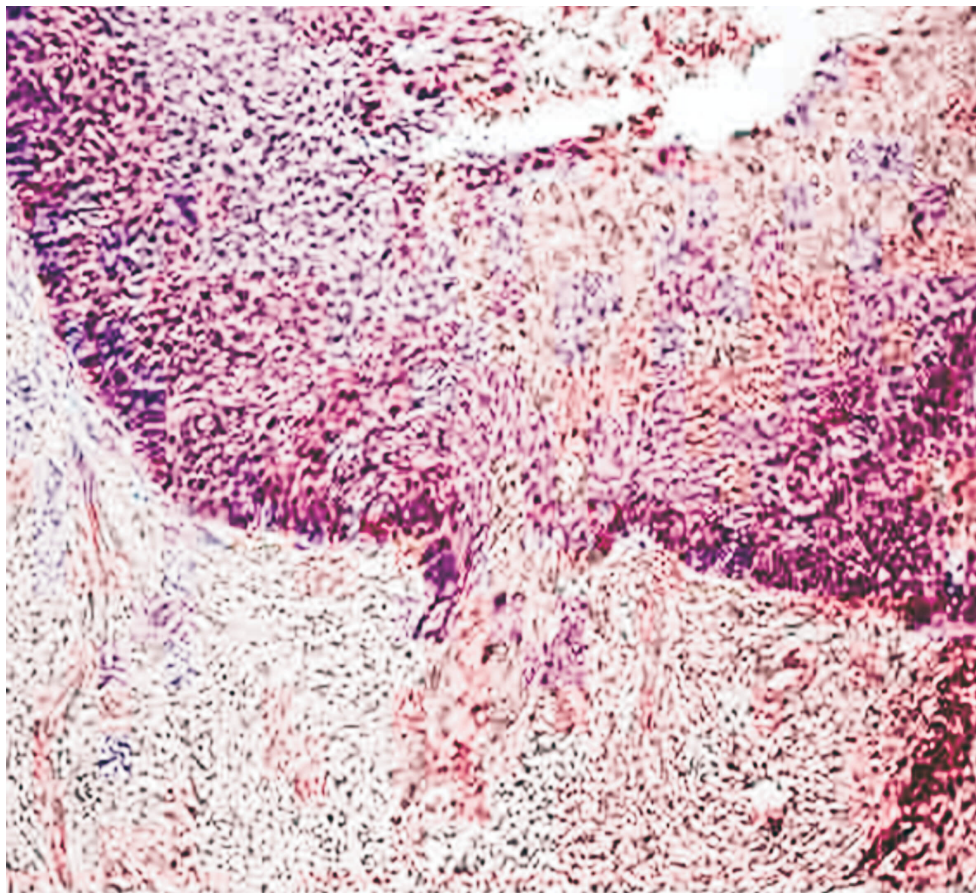


Figura 14.22 - Ruptura da camada basal pela invasão por células neoplásicas



A colposcopia consiste na visualização do colo uterino por meio de colposcópio, que permite o aumento de 6 a 40 vezes da imagem da zona analisada. Deve-se inserir o espécuro vaginal e aplicar solução de ácido acético no colo uterino. O ácido acético tem a propriedade de coagular as proteínas do citoplasma das células neoplásicas, gerando imagens características.

Com a aplicação da solução de ácido acético, surgem as figuras colposcópicas, algumas compatíveis com a normalidade – achados colposcópicos normais – e outras sugestivas de alterações no epitélio estudado – achados colposcópicos anormais –, a saber:

1. Epitélio acetobranco;
2. Pontilhado;

3. Mosaico;
4. Leucoplasia;
5. Vasos atípicos.

Figura 14.23 - (A) Epitélio acetobranco tênue translúcido compatível com lesão escamosa de baixo grau e (B) epitélio acetobranco denso de cor branco-neve compatível com lesão escamosa de alto grau

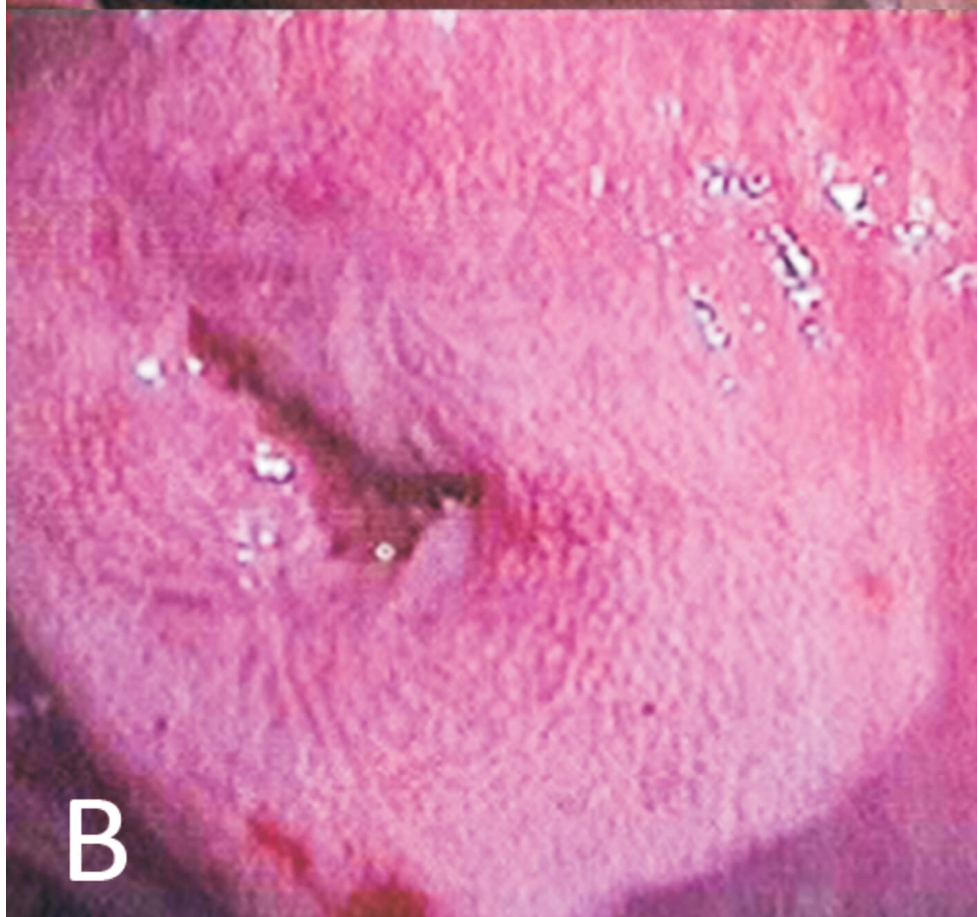
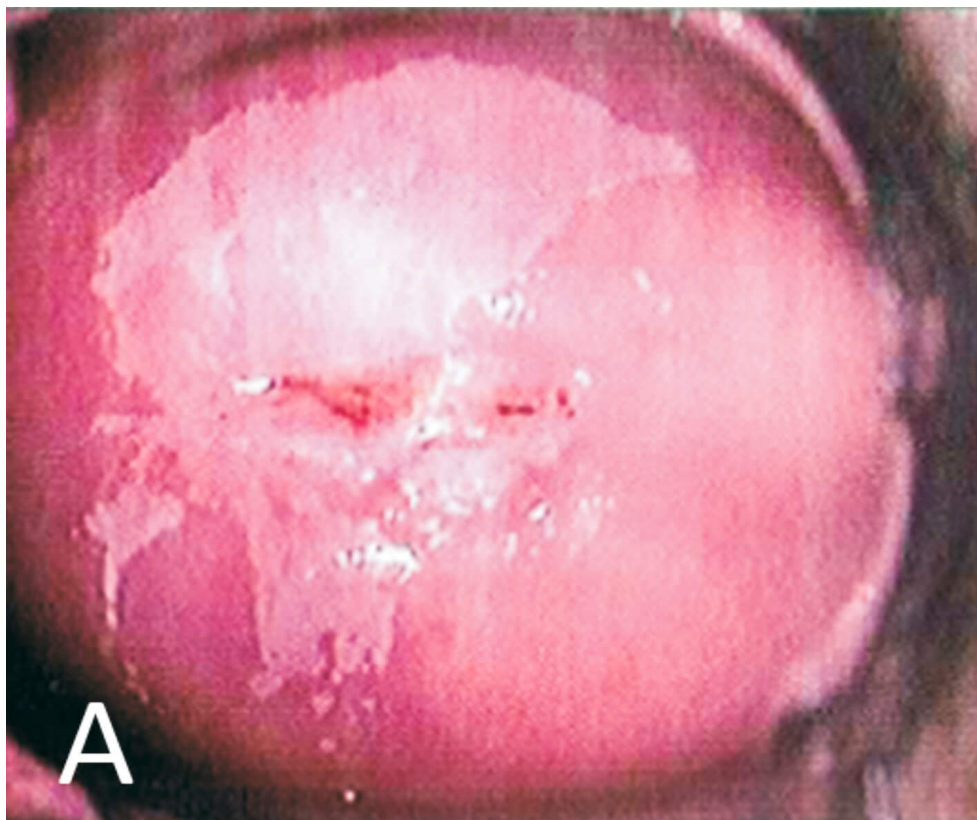


Figura 14.24 - (A) Mosaico e pontilhados regulares de lesão escamosa de baixo grau e (B) mosaico e pontilhados grosseiros de lesão escamosa de alto grau

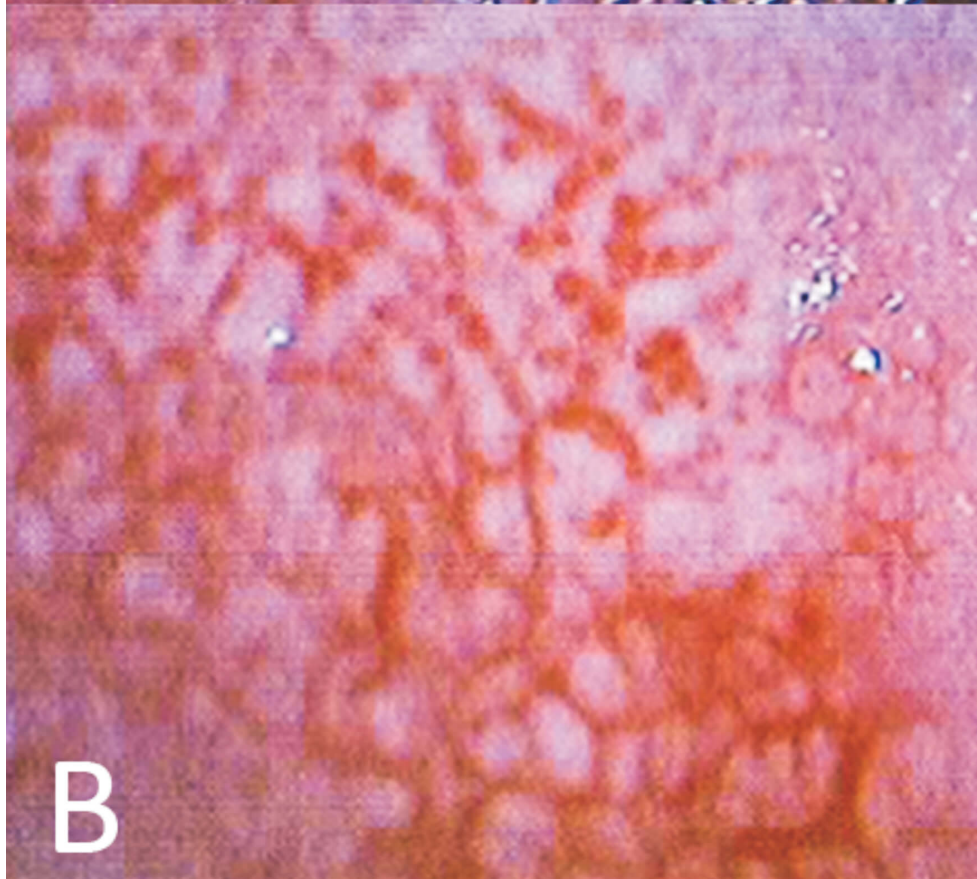
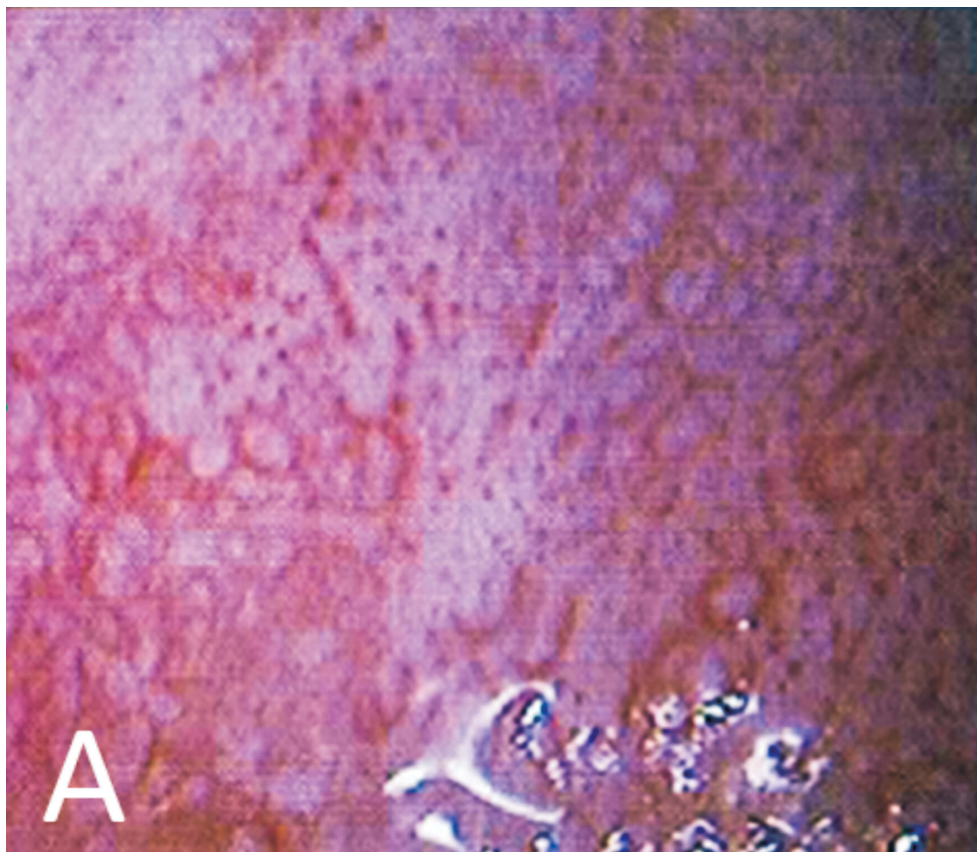


Figura 14.25 - (A) Epitélio iodo parcialmente positivo, encontrado na metaplasia ou na lesão escamosa de baixo grau, e (B) epitélio iodo negativo, encontrado na lesão escamosa de alto grau

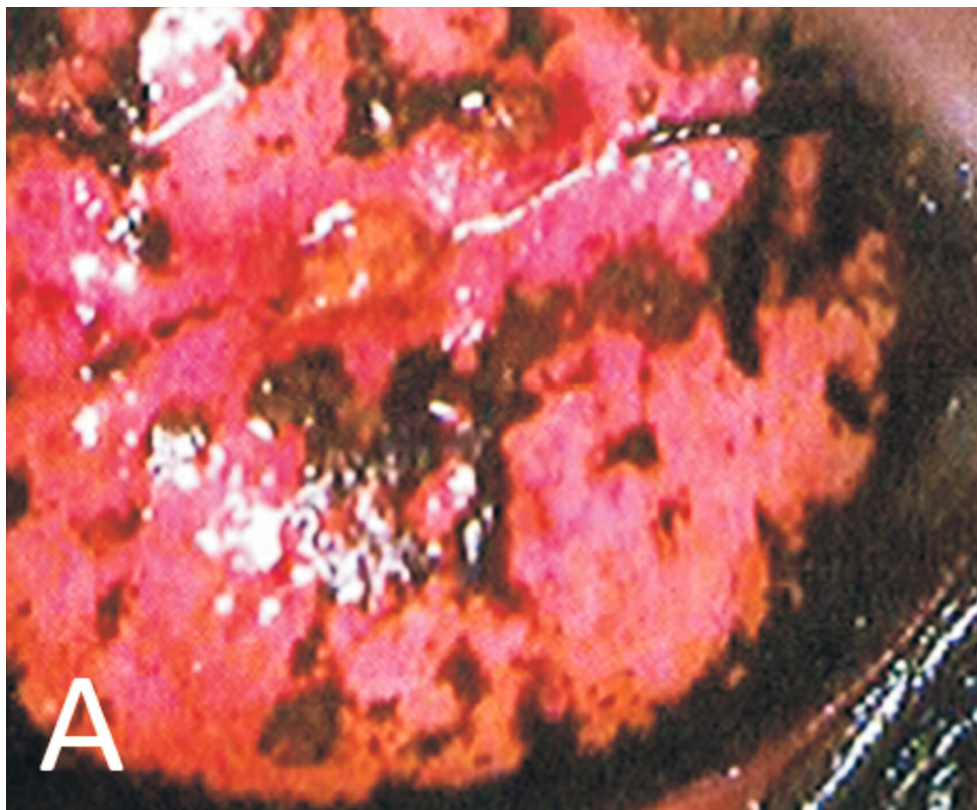
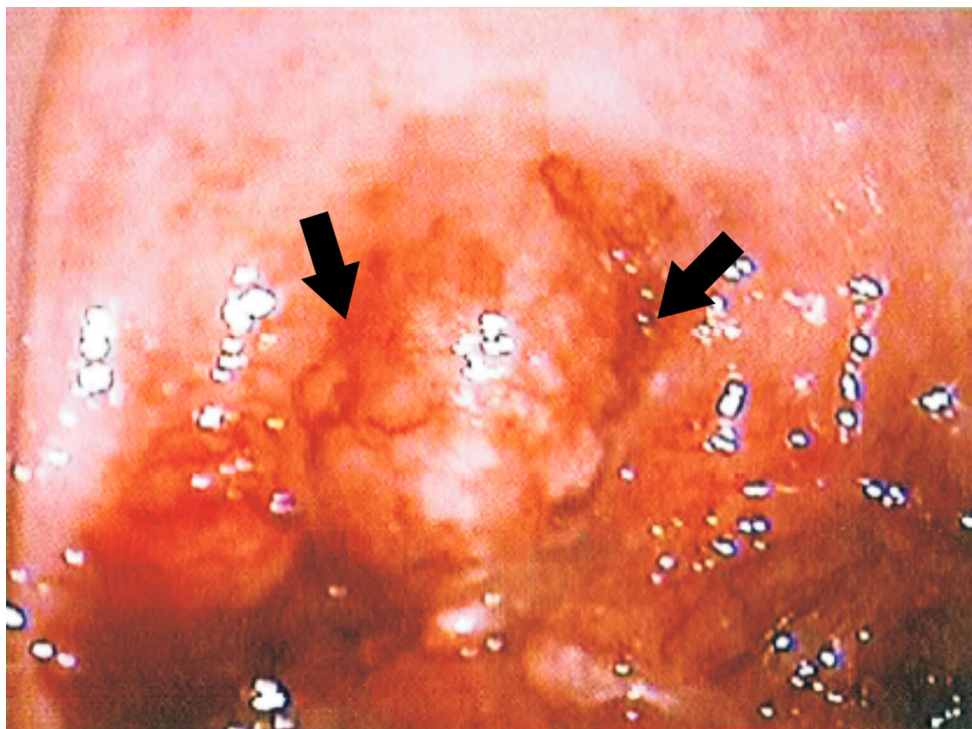


Figura 14.26 - Vasos atípicos irregulares, com perda da ramificação e formas bizarras



Nas lesões pré-cancerosas, o que se nota é a acentuação das figuras descritas, como os achados colposcópicos anormais, tornando-as distintas de simples alterações inflamatórias/infecciosas. Por meio da colposcopia, não podemos determinar com exatidão o grau de lesão, somente supor sua existência e determinar a topografia correta para exploração mais detalhada e eventual tratamento.

Entre os achados colposcópicos, os principais preditores de neoplasia invasora são os vasos atípicos. Eles são peculiares da neoangiogênese característica da doença invasora.

Uma vez realizada a biópsia dirigida, respeitando os preceitos colposcópicos, encaminha-se o material para estudo anatomopatológico para posterior definição do tratamento.

A colposcopia deve ser finalizada pela prova ou teste de Schiller. Consiste na aplicação de lugol no colo uterino. O lugol é uma solução à base de iodo que cora de marrom-escuro as células que contêm glicogênio. Estas células correspondem ao epitélio ectocervical e vaginal – células escamosas. As células do epitélio glandular – endocervicais – não contêm glicogênio, portanto não coram com a aplicação de lugol. Quando todo o epitélio escamoso cora com iodo, tem-se um teste iodo positivo e considera-se o teste de Schiller negativo – iodo positivo = Schiller negativo. Quando alguma área de epitélio escamoso não cora com iodo, tem-se um teste iodo negativo e considera-se o teste de Schiller positivo – iodo negativo = Schiller positivo. Essas áreas de epitélio escamoso que não coraram com a solução de lugol devem ser investigadas. As neoplasias ou os efeitos citopáticos do vírus HPV costumam diminuir a quantidade de glicogênio intracelular, por isso a solução de iodo não cora essas áreas. Visualmente aparecem como áreas não coradas à semelhança de mapas geográficos. Juntamente com a colposcopia, o teste de Schiller também pode ser usado para dirigir a biópsia do achado anormal.

14.2.6 Tratamento

Evidências nas quais se baseiam os princípios do tratamento:

1. A gravidade da lesão é definida pela histopatologia – não se pode concluir com base no exame de *Papanicolaou*; é necessária a confirmação histológica;

2. Técnicas de biologia molecular – captura híbrida, PCR para HPV – não são recomendadas pelo Ministério da Saúde. São métodos de baixa reprodutibilidade e que não alteram a conduta;
3. Tratam-se as lesões de alto grau por métodos excisionais (NICs II e III), pois sabe-se que, caso não sejam tratadas, apresentarão risco de evoluir para câncer invasor em algum momento durante a vida da mulher;
4. Quanto às lesões de baixo grau (NIC I), as evidências sugerem que regressões espontâneas devem ocorrer e que esse grupo não está necessariamente associado à progressão para o câncer invasor ao longo do tempo. O tratamento conservador exige adesão da paciente e disponibilidade de material para acompanhamentos colpocitológico e colposcópico.

O diagnóstico definitivo é realizado pelo exame histológico do espécime. Muitas biópsias evidenciam apenas cervicite crônica com metaplasia escamosa associada ou não à coilocitose. Esses achados não evidenciam neoplasia, são apenas efeitos celulares do HPV. A conduta é tranquilizar a paciente e indicar retorno ao rastreamento rotineiro.

Os diagnósticos histológicos anormais que podem ser encontrados são as NIC I, II e III e o carcinoma infiltrante. Evidências atuais sugerem que as lesões de alto grau (NIC II e NIC III) devem ser tratadas com métodos excisionais – conização a frio com alça de LEEP –, ao passo que lesões de baixo grau (NIC I) permitem conduta mais conservadora, pelo fato de até 60 a 85% das NICs I poderem regredir espontaneamente, contanto que haja adequação dos métodos diagnósticos e adesão da paciente. A maioria dos autores indica a conização nos casos de NIC I se não houver regressão espontânea da lesão após 2 anos de acompanhamento. Nas pacientes imunossuprimidas com diagnóstico de NIC I também existe indicação de tratamento excisional. Nestas

pacientes a possibilidade de progressão é maior, o que faz com que a conduta conservadora possa ser arriscada.

O tratamento baseia-se nos métodos excisionais. O método excisional tradicional é a conização. Trata-se da retirada de um cone do colo uterino com bisturi. Outra opção é a Cirurgia de Alta Frequência (CAF ou LEEP), que consiste no procedimento de conização com o uso de uma alça de eletrocautério. A CAF é mais simples, de menor morbidade e não exige realização em centro cirúrgico. A sua desvantagem é que o cautério pode carbonizar as margens da peça cirúrgica, podendo impedir que o patologista informe se as margens cirúrgicas estão livres ou comprometidas. Portanto, para indicar uma CAF, é necessário que a lesão seja completamente visível na colposcopia. Se a lesão adentra o canal cervical, impossibilitando a sua visualização completa, ela deve ser contraindicada. Nos casos em que há suspeita de invasão, mesmo que a biópsia tenha evidenciado somente NIC, mas a colposcopia revele vasos atípicos ou áreas friáveis e vegetantes, a CAF também estará contraindicada.

Mesmo em pacientes com prole constituída, a histerectomia não estará indicada como tratamento inicial das lesões de alto grau. A cirurgia de conização também é uma forma de excluir a possibilidade de neoplasia invasora no restante da peça cirúrgica. Se houver carcinoma invasor oculto e a paciente tiver sido submetida a uma histerectomia, foi praticado subtratamento.

14.2.7 Tratamento na gestação

A cérvix uterina é importante para a sustentação da gestação. Os procedimentos de conização ou CAF alteram a anatomia do colo, gerando maior risco de abortamento e trabalho de parto

pré-termo. Como a progressão das lesões de alto grau (NIC II e III) costuma ser lenta, não se recomenda o tratamento durante esse período. O potencial risco obstétrico – aborto, parto pré-termo – é superior ao risco de progressão da NIC II ou III para carcinoma invasor. Portanto, o Ministério da Saúde recomenda que a paciente seja reavaliada 90 dias após o parto.

14.2.8. Tratamento em jovens nuligestas

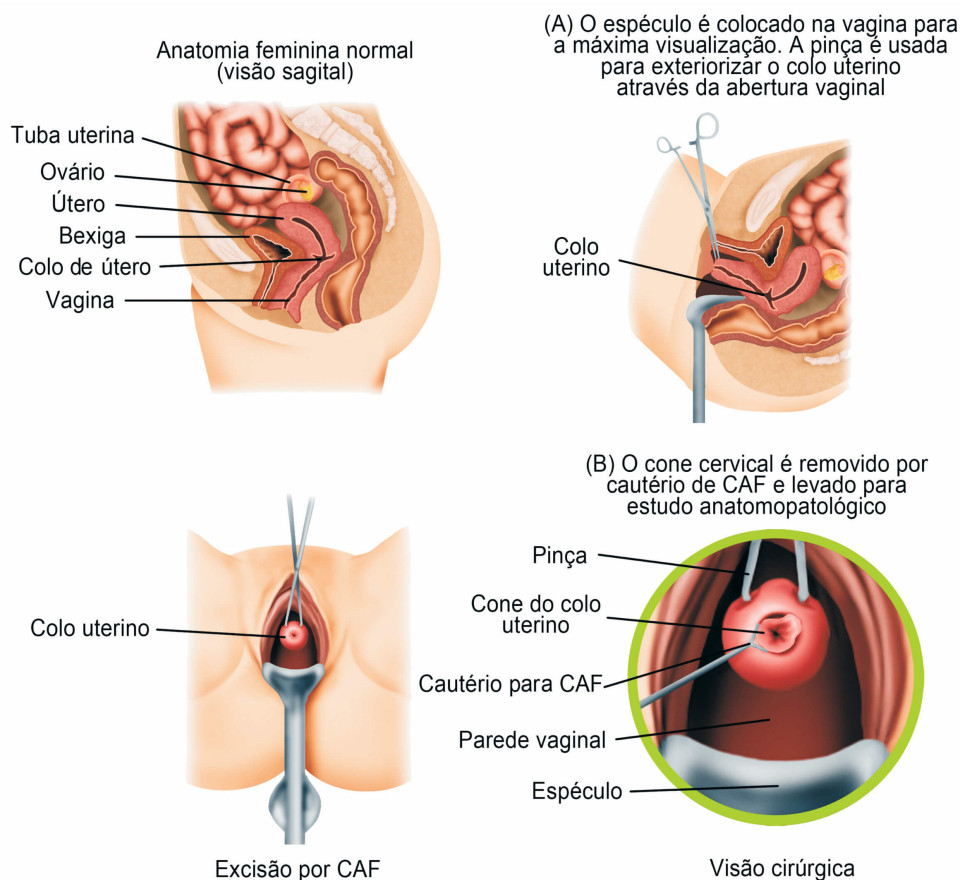
A principal sequela do tratamento excisional (conização a frio ou CAF) é o risco de incompetência istmocervical futuro. Existe maior risco de abortamento e parto pré-termo em pacientes que foram submetidas a esses procedimentos no passado. Como a chance de regressão espontânea das NIC II ou III também existe nas pacientes imunocompetentes, alguns autores têm recomendado a possibilidade de conduta conservadora em mulheres jovens e nuligestas. As pacientes devem ser rigorosamente acompanhadas e a conduta pode ser mudada frente a algum achado novo ou progressão. Trata-se de uma conduta que deve ser discutida com a paciente e os riscos e benefícios claramente expostos.

14.2.9 Seguimento pós-tratamento

As pacientes com NIC II ou III tratadas com conização devem ser acompanhadas por 5 anos. Se as margens cirúrgicas forem livres de neoplasia ou comprometidas por NIC I, a conduta será colpocitologia e colposcopia semestrais no primeiro ano. Após o primeiro ano, deverá ser realizada colpocitologia anualmente por 5 anos. Se não houver nenhuma evidência de recidiva nesses 5 anos, a paciente poderá ser encaminhada para o rastreamento trienal rotineiro.

Nos casos em que as margens forem comprometidas, não haverá necessidade de realizar nova conização. A cauterização dos focos de sangramento do leito cirúrgico, bem como o *turnover* celular que ocorre após o trauma cirúrgico, costumam provocar a destruição e/ou apoptose das células neoplásicas residuais. Isso permite que a conduta também seja conservadora nesses casos. As pacientes devem ser submetidas à coleta da colpocitologia e colposcopia semestrais por 2 anos. Se não houver evidência de doença residual, deverão ser encaminhadas para colpocitologia anualmente até 5 anos. Se, após esse período, não houver evidência de doença residual e/ou recidiva, as pacientes deverão ser encaminhadas para a rotina trienal.

Figura 14.27 - Tratamento excisional



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

Quadro 14.2 - Tratamento de lesões pré-invasivas do colo uterino

NIC I	Conduta conservadora; colpocitologia e colposcopia semestrais por 2 anos
Regressão	Regressão espontânea de, aproximadamente, 60 a 85% das NICs I
Indicação de conização em NIC I	NIC I persistente por mais de 2 anos
NICs II e III	Conização por bisturi a frio ou CAF
Conização	Método diagnóstico e terapêutico, caso a histologia seja de lesão neoplásica intraepitelial, ou seja, sem invasão além da membrana basal
Anatomopatológico indicando câncer de colo uterino invasor	Estadiamento específico para avaliar o tipo de tratamento

Qual a **conduta** indicada para **paciente** de 22 anos com resultado de **citologia** compatível com lesão **intraepitelial** de baixo grau?

O exame de *Papanicolaou* deve ser indicado dos 25 aos 64 anos em mulheres que já tiveram atividade sexual. Se uma citologia evidenciando lesão intraepitelial de baixo grau ou atipias em células escamosas possivelmente não neoplásicas (ASC-US) forem encontradas em pacientes com menos de 25 anos, a conduta é repetir o exame em 3 anos. Se o resultado de ASC-US for encontrado dos 25 aos 30 anos a conduta é repetir em 1 ano. Se for em pacientes com 30 anos ou mais deve-se repetir em 6 meses.

Em pacientes com achado de lesão intraepitelial de baixo grau com 25 anos ou mais a conduta é repetir o exame em 6 meses.

Nos demais achados – lesão intraepitelial de alto grau, atipias em células escamosas em que não se pode excluir lesão de alto grau e atipias em células glandulares – a colposcopia estará indicada.

CÂNCER DE COLO UTERINO

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Márcia Pereira de Araújo

Tiago José de Oliveira Gomes

Jader Burtet

15

Qual o **tratamento** indicado para **pacientes** com **carcinoma** cervical **invasor** no estágio Ib3?

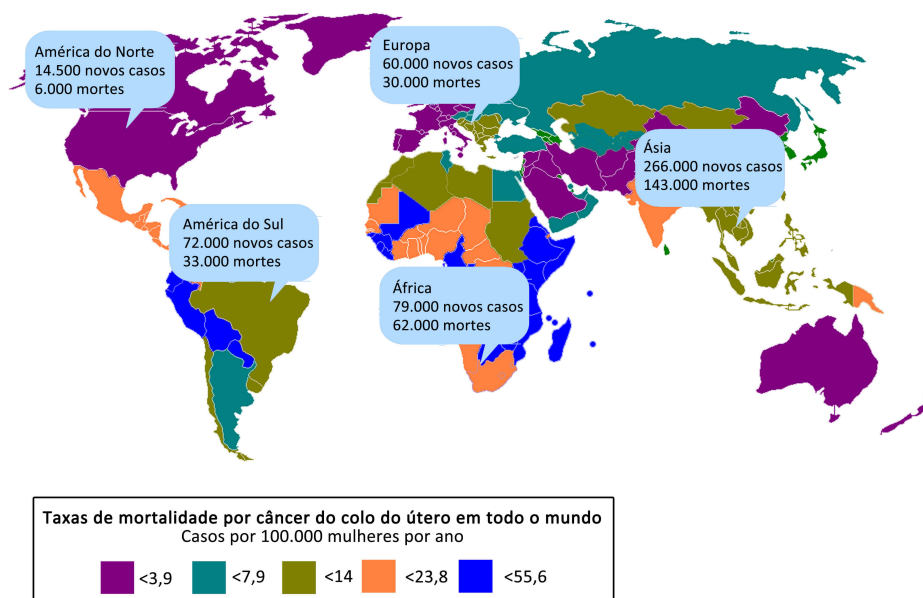
15.1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino representa cerca de 23% das neoplasias ginecológicas malignas, apenas precedido pelo câncer de mama como maior incidente. Acomete, em média, mulheres entre 40 e 50 anos, principalmente nas regiões brasileiras mais carentes de recursos e com baixos indicadores de saúde. É a terceira causa de morte por câncer no sexo feminino. Possui diagnóstico acessível e de baixo custo, o que favorece a prevenção por meio do rastreamento pela citologia oncológica (*Papanicolaou*) e a educação sexual, visando à redução do principal fator de risco: contaminação genital pelo papilomavírus humano (HPV).

Vale ressaltar que a evolução para a forma invasora é lenta e sucede, na maioria dos casos, Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NICs). Estima-se que a progressão da NIC para o câncer invasor ocorra em torno de 7 anos; aproximadamente

60% das mulheres que desenvolvem câncer cervical não haviam realizado o rastreamento há 5 anos ou mais.

Figura 15.1 - Mortalidade global por ano de neoplasia de colo uterino



Nota: mundialmente, a cada 2 minutos uma mulher morre de câncer do colo do útero. A maior incidência da doença, acima de 80%, ocorre nas regiões menos desenvolvidas, onde não há programas de rastreamento efetivos. Esse fato demonstra a necessidade de novas intervenções.

15.2 FATORES DE RISCO

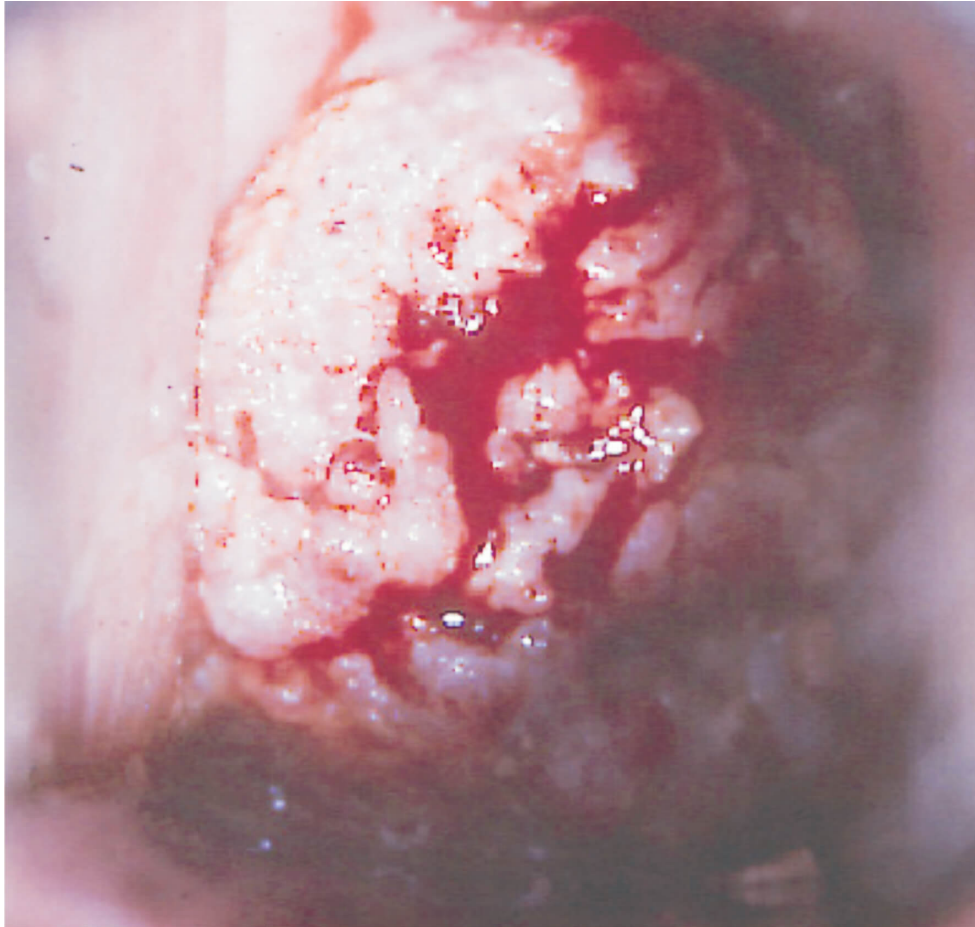
Os principais fatores de risco estão direta ou indiretamente ligados à infecção pelo HPV, presentes em mais de 99% dos casos.

Principais fatores de risco:

1. Início precoce de atividade sexual: maior risco de exposição aos diversos subtipos do HPV, principalmente os mais oncogênicos;

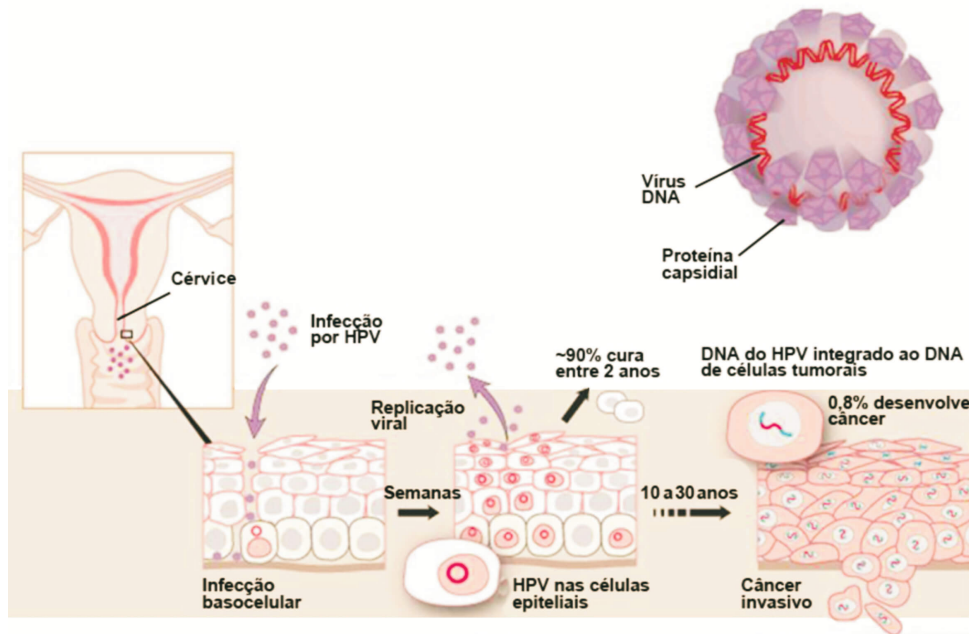
- 2. Multiparidade:** múltiplos mecanismos de lesão e reparação/cicatrização do colo uterino, assim como maior exposição ao HPV;
- 3. Número elevado de parceiros sexuais:** chance aumentada de contrair Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), que são portas de entrada para o HPV;
- 4. Tabagismo:** alteração de resposta imune genital, levando à diminuição das capacidades de combate ao HPV e dos mecanismos de reparação celular;
- 5. Imunossupressão:** transplantadas, doenças do colágeno e autoimunes;
- 6. Infecção pelo vírus HIV:** imunodeficiência;
- 7. Infecção pelo vírus HPV – principalmente os subtipos 16 e 18:** considerada o principal fator etiológico da doença;
- 8. Antecedentes de ISTs:** as ISTs costumam estar associadas à coinfeção por HPV;
- 9. Deficiência de alfa-1-antitripsina:** única alteração genética relacionada ao câncer de colo uterino.

Figura 15.2 - Câncer de colo uterino



Nota: Observar o aspecto vegetante e friável da lesão.

Figura 15.3 - Câncer cervical: desenvolvimento do papilomavírus humano



Fonte: Annika Röhl, 2008.

15.3 QUADRO CLÍNICO

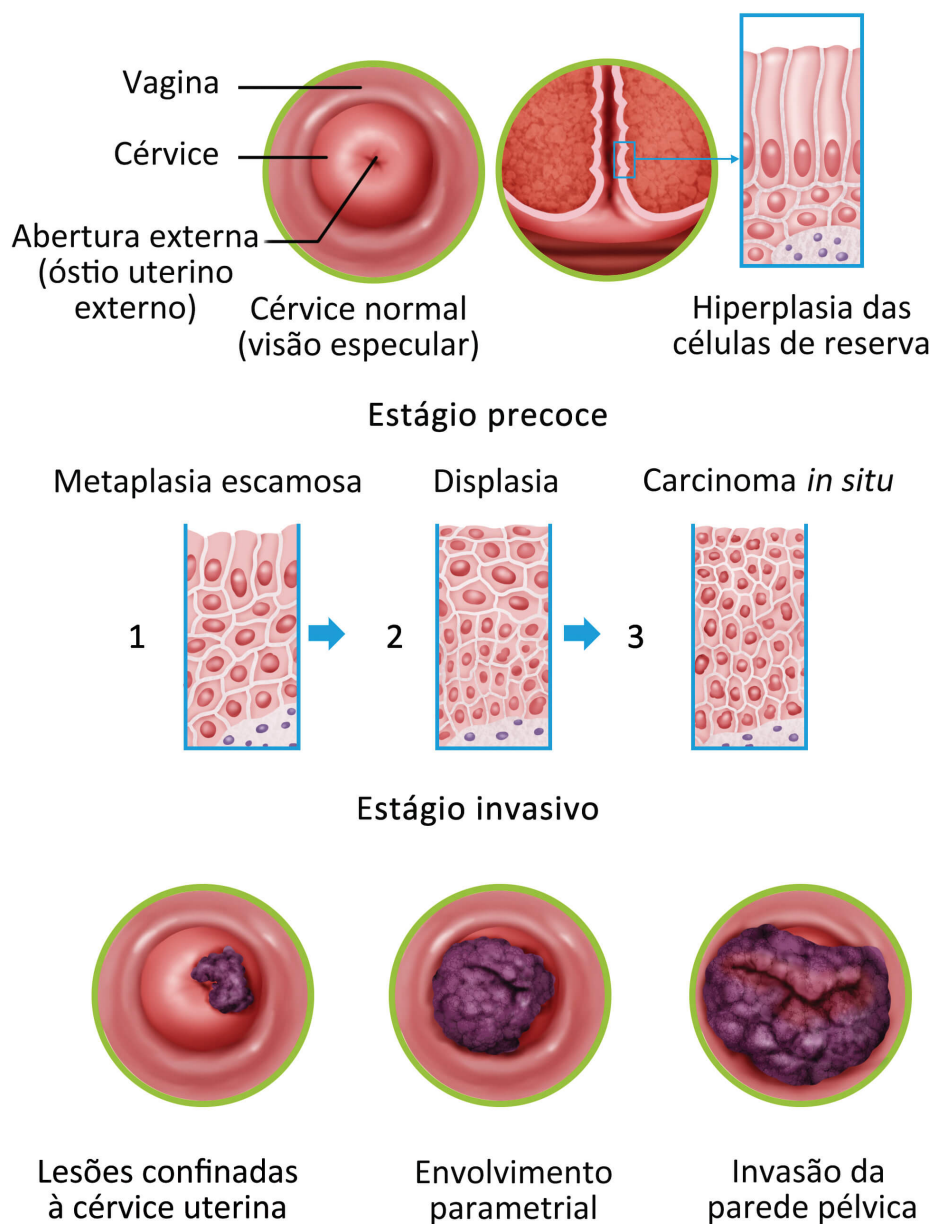
Figura 15.4 - Carcinomas de colo uterino



#IMPORTANTE

As lesões precursoras do colo uterino – neoplasias intraepiteliais cervicais – podem ser assintomáticas ou oligossintomáticas.

Figura 15.5 - Câncer de colo uterino



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

15.3.1 Sintomas da forma invasora da doença

1. Sinusorragia – sangramento às relações sexuais;
2. Corrimento fétido;

3. Sangramento genital irregular;
4. Caquexia;
5. Disúria, oligúria e perda involuntária de urina por fístulas;
6. Dispareunia;
7. A tríade clínica que demonstra o acometimento da parede pélvica é formada por edema unilateral do membro inferior, lombociatalgia e hidronefrose, todos ipsilaterais ao crescimento tumoral.

15.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na anamnese e no exame físico ginecológico, além de colposcopia e biópsia da lesão. Quando a lesão cervical progride e gera uma tumoração vegetante e friável, a paciente poderá apresentar sangramento após as relações sexuais – sinusorragia. Durante a anamnese, devem-se valorizar as queixas de sangramento genital irregular e/ou associado a relações sexuais, presença de corrimento fétido, aquoso contínuo, queda do estado geral com emagrecimento e diminuição do volume urinário por obstrução da via urinária – crescimento tumoral.

A principal causa de sangramento pós-coital é a ectopia, entretanto, em toda paciente com queixa de sinusorragia é necessário descartar a presença de câncer de colo uterino. Ectopia, também chamada mácula rubra, é a exteriorização do epitélio colunar glandular para além do orifício cervical externo. Ocorre por estímulo estrogênico – uso de anticoncepcionais, gestação e outros fatores. Esse epitélio é simples e friável, apresentando sangramento fácil quando ocorre contato com a glândula.

15.4.1 Exame físico

O exame do abdome, em geral, é pouco informativo – é incomum a ascite, aparecendo apenas em pacientes muito emagrecidas, e, se houver invasão do corpo uterino, podemos notar massa palpável no hipogástrio. É importante pesquisar sinais clínicos de hidronefrose e, conseqüentemente, insuficiência renal, como edema de membros inferiores e sinal de Giordano.

O exame dos órgãos genitais internos é mais rico, podendo apresentar desde aumento global do colo uterino com preservação de seu contorno e superfície até a presença de massas tumorais exofíticas, crateriformes, vegetantes, que não guardam quaisquer semelhanças anatômicas com o colo uterino normal. A presença de necrose na superfície dessas lesões é comum, ocasionando facilmente sangramentos e infecções secundárias por germes anaeróbios que exalam odor característico.

A avaliação retal, por meio do exame digital, é imprescindível, pois avalia o comprometimento dos ligamentos paramétricos e mucosa retal, definindo aspectos fundamentais do estadiamento da doença. Alguns estudos apontam que a ressonância magnética pode ser superior ao exame clínico para avaliação do comprometimento parametrial e estimativa do tamanho tumoral. Entretanto, isso ainda é controverso, já que diversos estudos apontam dados conflitantes.

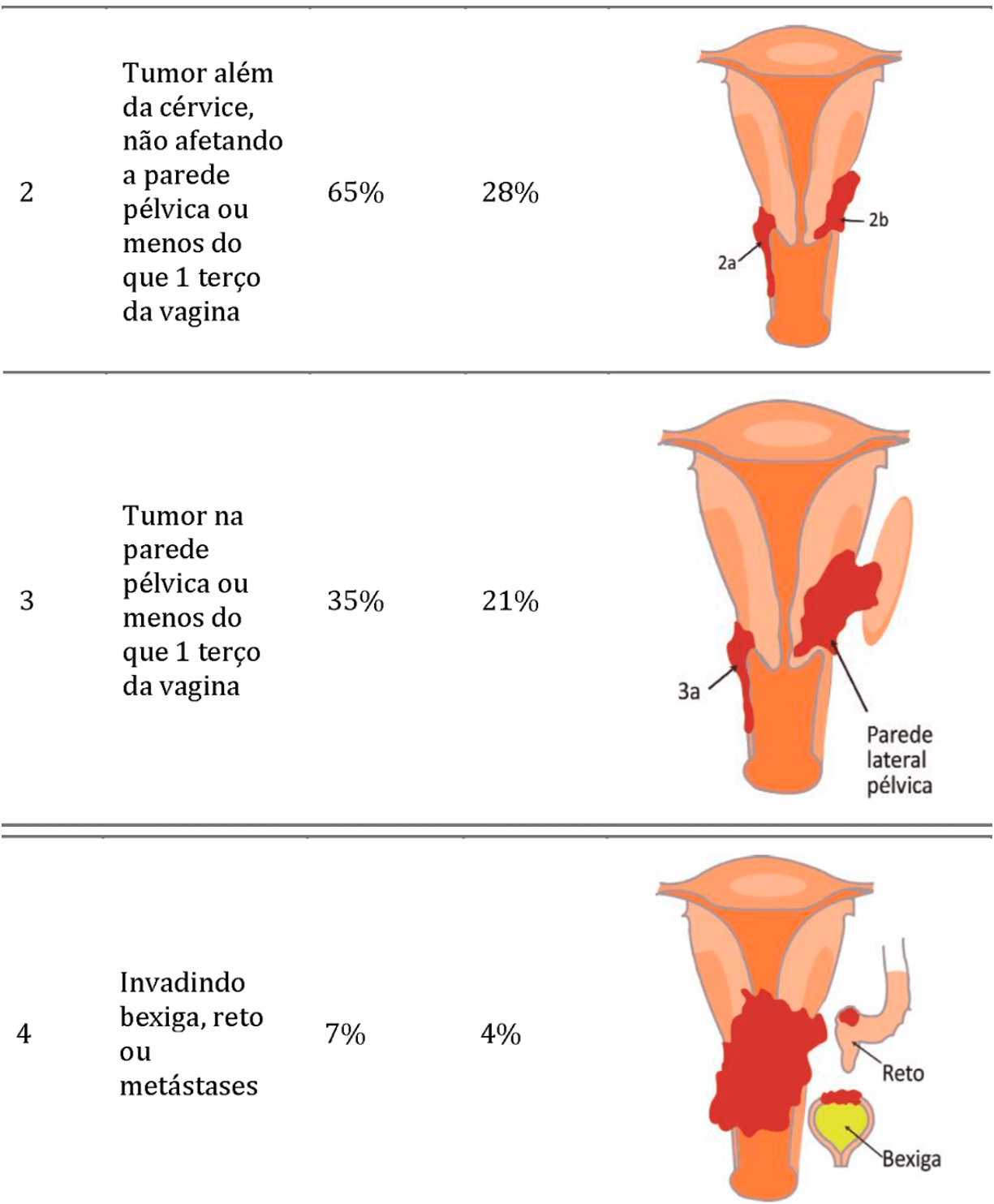
O principal exame para diagnóstico do câncer de colo uterino é a colposcopia com biópsia. Nas lesões friáveis e vegetantes, a colposcopia acaba nem sendo necessária, pois procede-se à biópsia a olho nu.

15.5 PROPAGAÇÃO

Quadro 15.1 - Estágios do câncer cervical

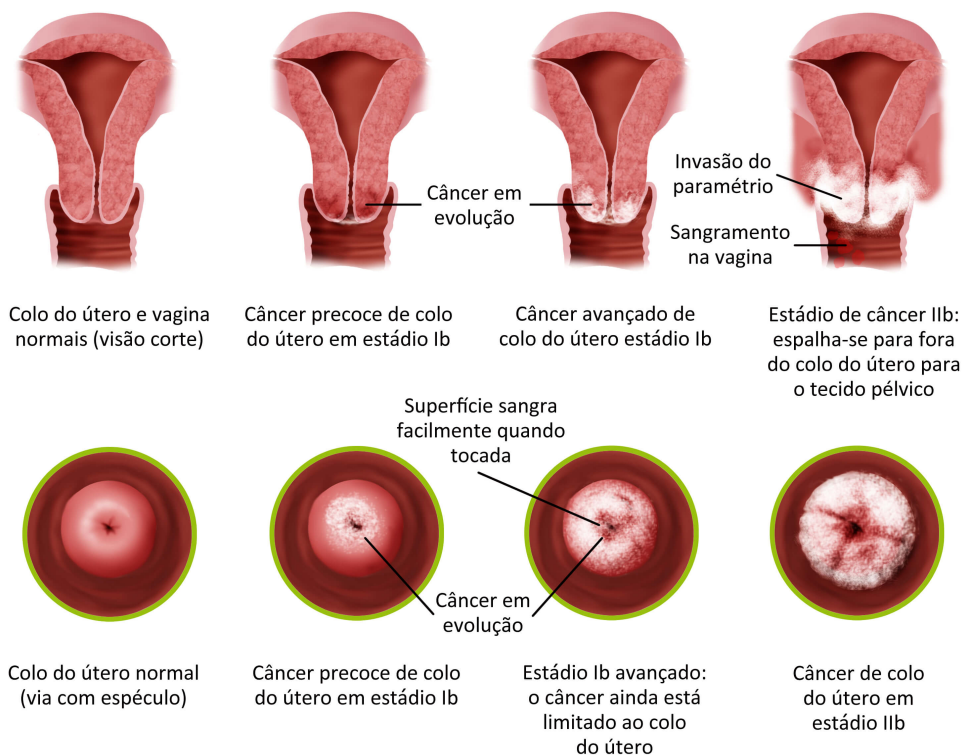
Estágios	Extensão do tumor	Sobrevida em 5 anos	Estágio na apresentação	Imagem
0	Carcinoma <i>in situ</i> (NIC III)	100%	--	--

1	Confinado à cérvix	85%	47%	<p>Diagrama anatomico do útero e vagina. O diagrama mostra o útero em uma vista anterior, com o fundo no topo e a vagina na base. As partes rotuladas são: Fundo (topo do útero), Tuba uterina (tubo lateral), Cavidade uterina (interior do útero), Miométrio (parede muscular do útero), Óstio interno (abertura para a cavidade uterina), Óstio externo (abertura para a vagina), Corpo (parte superior do útero), Cérvic (parte inferior do útero), e Vagina (canal inferior).</p>
---	--------------------	-----	-----	--



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

Figura 15.6 - Diversos estágios



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

O câncer de colo propaga-se por três vias principais:

1. **Contiguidade:** paramétrios, paracolpo – tecido conjuntivo ao redor da vagina –, bexiga e reto;
2. **Continuidade:** vagina e corpo uterino;
3. **Via linfática:** inicialmente, para linfonodos paracervicais. Em seguida, aos parametriaes, obturadores, ílaeos internos e externos e, posteriormente, aos linfonodos ílaeos comuns, para-aórticos e inguinaes.

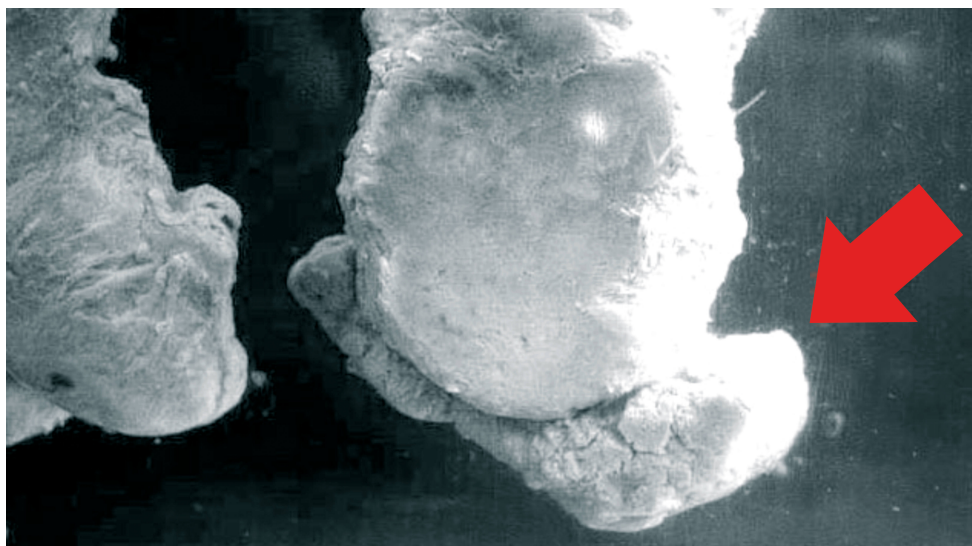
A propagação hemática ocorre para o fígado, pulmões, cérebro, ossos e linfonodos supraclaviculares.

15.6 ANATOMIA PATOLÓGICA

O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células escamosas (CEC), que representa 70 a 80% dos casos. Também é chamado de carcinoma espinocelular ou carcinoma epidermoide.

Atualmente, existe clara tendência de elevação da prevalência do adenocarcinoma, que é a segunda histologia mais encontrada, responsável por cerca de 15 a 20% das neoplasias malignas cervicais. O grau de diferenciação celular dos tumores é, independentemente do seu tipo histológico, de suma importância prognóstica.

Figura 15.7 - Carcinoma epidermoide de colo uterino em peça de anatomopatológico



15.7 ESTADIAMENTO

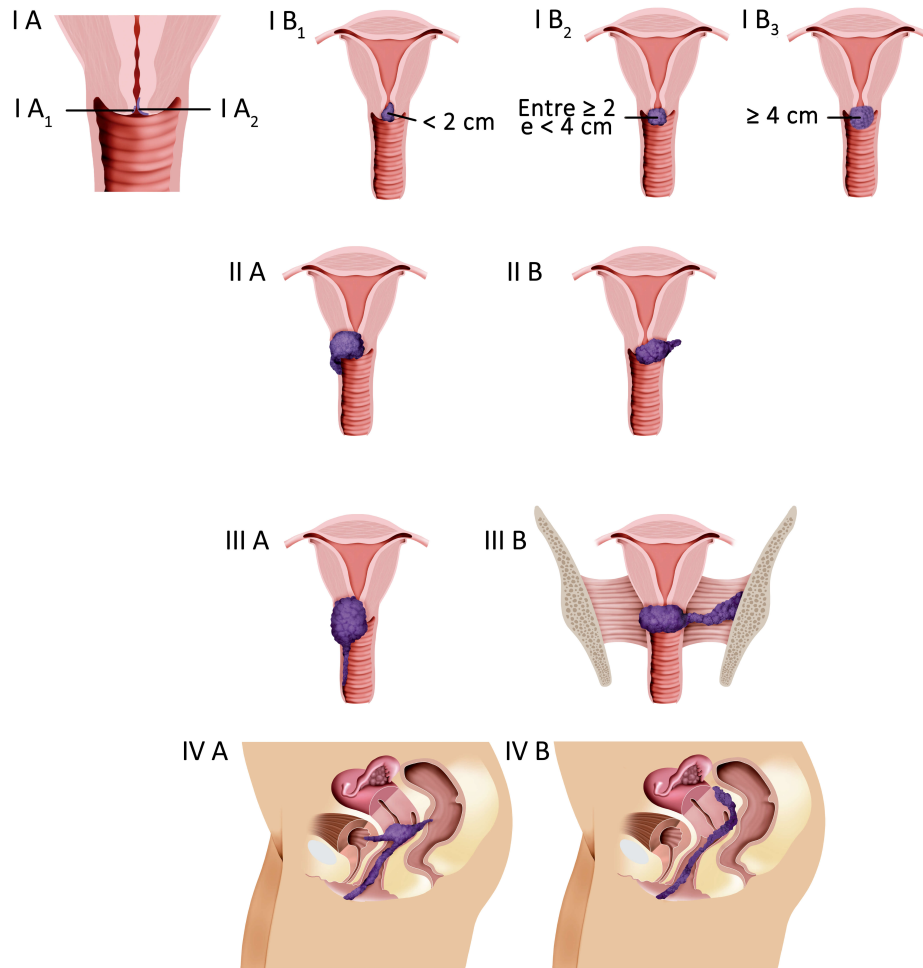
O câncer de colo uterino é o único tumor genital cujo estadiamento ainda é clínico. O toque retal realizado durante o exame físico é fundamental para o estadiamento clínico do tumor. De acordo com o estadiamento proposto pela FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) de

1994, revisado em 2009 e reformulado em 2018, os seguintes parâmetros devem ser analisados:

1. Dados anatomopatológicos – conização – nos casos de tumores microinvasivos;
2. Exames ginecológicos especular e colposcópico,
3. Toque vaginal bimanual;
4. Toque retal – avaliação parametrial;
5. Raios X de tórax – doença metastática;
6. Cistoscopia – invasão da bexiga;
7. Retoscopia – invasão do reto;
8. Urografia excretora – hidronefrose.

Entretanto, atualmente, os exames invasivos podem ser substituídos, em sua maioria, pela ressonância magnética nos serviços especializados em Oncologia.

Figura 15.8 - Estadiamento segundo critérios da International Federation of Gynecology and Obstetrics



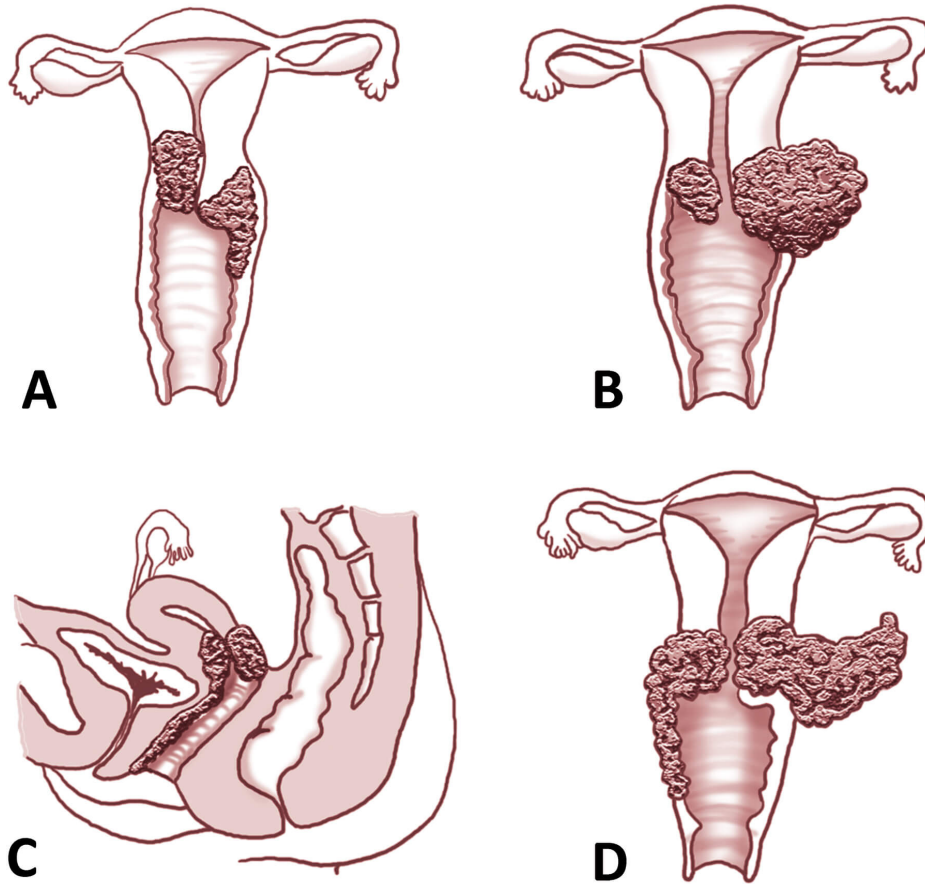
Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Estadiamento do câncer de colo uterino:

1. **0:** câncer *in situ*;
2. **I:** restrito ao colo uterino;
3. **Ia:** câncer invasor diagnosticado apenas por microscopia – invasão do espaço vascular não altera estadiamento;
4. **Ib:** lesão clínica confinada ao colo e maior do que o estágio Ia2;
5. **Ia1:** invasão de até 3 mm de profundidade, em relação à lâmina basal, e 7 mm de extensão horizontal;
6. **Ia2:** invasão de 3 a 5 mm de profundidade, em relação à lâmina basal, e 7 mm de extensão horizontal. Os estádios Ia1 e

- la2 são classificados como carcinoma microinvasor;
7. **Ib1:** lesão clínica não maior do que 2 cm;
 8. **Ib2:** lesão clínica com 2 cm ou mais, mas não maior que 4 cm;
 9. **Ib3:** lesão clínica com 4 cm ou mais;
 10. **II:** envolvimento da vagina, mas não do terço inferior, ou invasão de um ou ambos os paramétrios sem invadir a parede pélvica;
 11. **Ila:** envolvimento da vagina, sem o terço inferior;
 12. **Ila1:** envolvimento da vagina, sem o terço inferior, com tumor menor do que 4 cm;
 13. **Ila2:** envolvimento da vagina, sem o terço inferior, com tumor de 4 cm ou maior;
 14. **Ilb:** envolvimento dos paramétrios sem atingir a parede pélvica;
 15. **III:** envolvimento da vagina até seu terço inferior, ou de um ou ambos os paramétrios até a parede pélvica;
 16. **IIla:** envolvimento da vagina até o terço inferior;
 17. **IIlb:** envolvimento de um ou ambos os paramétrios até a parede pélvica, ou compressão ureteral gerando hidronefrose ou rim não funcionando;
 18. **IIlc:** metástases em linfonodos pélvicos e/ou paraórticos;
 19. **IV:** extensão da neoplasia para fora do trato genital;
 20. **IVa:** envolvimento de reto e/ou bexiga;
 21. **IVb:** metástases a distância.

Figura 15.9 - Carcinomas de colo



Fonte: Acervo Medcel.

15.8 FATORES PROGNÓSTICOS

1. **Estadiamento:** quanto mais precoce o diagnóstico, maiores as possibilidades de tratamento, sobrevida e cura;
2. **Comprometimento linfonodal:** queda na probabilidade de cura em cerca de 40% na presença de metástase nodal;
3. **Tipo histológico:** o CEC tem melhor prognóstico do que os demais tipos histológicos. Adenocarcinoma costuma apresentar pior prognóstico;
4. **Grau de diferenciação celular:** quanto mais bem diferenciado, melhor o prognóstico da doença;
5. **Diâmetro tumoral:** quanto maior o tumor, maior a probabilidade de recidiva e de comprometimento linfonodal;

6. Envolvimento parametrial: o acometimento do paramétrio é sinal de mau prognóstico;

7. Invasão angiolinfática ou vascular: se presente, determina risco maior de recorrência e menor sobrevida;

8. Idade da paciente: o carcinoma invasor em jovens, menores de 40 anos, costuma ter comportamento mais agressivo.

15.9 TRATAMENTO

O tratamento do câncer de colo uterino envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, em associação ou isoladamente. Estudamos o tratamento segundo o estadiamento do tumor.

15.9.1 Estádio 0

Trata-se de carcinoma *in situ* que deve ser tratado por métodos excisionais do colo uterino, por meio da conização clássica. Essa conduta é diagnóstica – pois confirma o câncer *in situ* ou pode revelar a doença invasora, que então merecerá outra abordagem – e terapêutica, pois, quando se tratar de doença *in situ* e na peça as margens estiverem livres, o tratamento estará completo.

15.9.2 Estádio Ia – carcinoma microinvasor

Para o diagnóstico de carcinoma microinvasor e planejamento terapêutico, pressupõe-se a realização de conização e análise anatomopatológica que definam a extensão e a profundidade das lesões à microscopia.

O tratamento recomendado para os estádios Ia1 e Ia2 é cirúrgico. O termo “histerectomia radical” pode ser confundido com diversos tipos de cirurgia, sendo preferida,

atualmente, a utilização da classificação de Piver para o tipo de histerectomia. Esse sistema classifica as histerectomias em três classes, conforme a extensão do procedimento, podendo ser resumidas da seguinte forma:

- 1. Classe I – ou Piver I:** histerectomia total;
- 2. Classe II – ou Piver II:** histerectomia total, com remoção dos paramétrios medialmente aos ureteres. Os paramétrios são removidos até o cruzamento dos ureteres. Inclui a remoção do terço superior da vagina – colpectoia superior;
- 3. Classe III – ou Piver III:** histerectomia total, com remoção do útero, paramétrios e do terço superior da vagina. É a famosa cirurgia de Wertheim-Meigs.

Linfadenectomia pélvica bilateral também é indicada nas classes II e III.

A diferença do Piver II para o III é a radicalidade da ressecção parametrial. Na classe II, removem-se os paramétrios até o cruzamento dos ureteres. Na classe III, a ressecção parametrial é total. A cirurgia de Wertheim-Meigs também pode ainda ser chamada por alguns autores de histerectomia radical. Todavia, conforme já mencionado, a maioria dos *guidelines* recomendam que esse termo não seja mais utilizado pelo risco de confusão com outros procedimentos cirúrgicos.

No estágio Ia1, a conização do colo uterino é um tratamento suficiente nas mulheres com desejo reprodutivo. Se não há desejo reprodutivo, está indicada a histerectomia total do tipo Piver I.

No estágio Ia2, a terapêutica cirúrgica indicada é a cirurgia de Piver II. Ela consiste na histerectomia, na parametrectomia

parcial, até o cruzamento dos ureteres, e na colpectomia superior – retirada do terço superior da vagina. Também é necessário realizar linfadenectomia pélvica. Alguns centros recomendam a cirurgia de Piver III para o estágio Ia2. Como ainda existem controvérsias com relação a isso, tanto o Piver II quanto o III podem ser considerados como corretos.

Nas pacientes que desejam gestar e apresentam tumor no estágio Ia2, pode-se realizar a traquelectomia radical. Esta consiste na amputação do colo uterino com parametrectomia bilateral até a o cruzamento dos ureteres, retirada do terço superior da vagina e linfadenectomia. O corpo uterino é preservado. Nesses casos, a gestação deverá ocorrer com cerclagem para evitar o risco de abortamento e/ou parto pré-termo.

15.9.3 Estádios Ib e IIa

No estágio Ib1, o tratamento é preferencialmente a cirurgia de Wertheim-Meigs (Piver III). Em pacientes obesas, com comorbidades graves ou com fatores clínicos impeditivos para cirurgia, opta-se pela radioterapia; entretanto, a cirurgia traz a vantagem de possibilitar a manutenção da elasticidade vaginal. Isso permite que a vida sexual não seja afetada. A radioterapia pode ocasionar estreitamento e atrofia da vagina, o que pode gerar dificuldade para a manutenção da atividade sexual. Outros desfechos comuns da radioterapia são vaginite, retite e cistite actínicas. A sobrevida após 5 anos, no entanto, para ambos os tipos de tratamento, gira em torno de 80 a 90%. Portanto, tanto o tratamento cirúrgico quanto o radioterápico apresentam eficácias semelhantes. Atualmente, a radioterapia tem por padrão a associação com quimioterapia com base em platina, a qual mostrou aumento da eficácia e redução da dose de radiação administrada na

pelve. Alguns estudos mostraram que a quimioterapia também atua como radiosensibilizante tumoral.

No estágio Ib2, o tumor apresenta entre 2 e 4 cm. Nesses casos, a probabilidade de remoção completa do tumor no tratamento cirúrgico ainda é grande. A recomendação é a cirurgia de Wertheim-Meigs. Do mesmo modo, em pacientes com impeditivos para cirurgia pode-se indicar radioterapia com quimioterapia.

Já no estágio Ib3, o tumor apresenta 4 cm ou mais de tamanho. Nesses casos, a probabilidade de remoção completa do tumor é pequena tendo em vista o seu maior volume. A chance de ocorrência de comprometimento tumoral nas margens cirúrgicas da peça no exame anatomopatológico é significativa. Portanto, os *guidelines* oficiais recomendam o tratamento com radioterapia e quimioterapia para pacientes com tumores neste estágio.

No estágio IIa1, o tratamento é a cirurgia de Wertheim-Meigs. As pacientes sem condições cirúrgicas são tratadas com radioterapia e quimioterapia. É importante lembrar que o sucesso do tratamento é similar quando se compara a cirurgia à radioterapia.

Já no estágio IIa2, segue-se a mesma premissa do Ib3. Nesse caso, o tumor tem 4 cm ou mais, e a probabilidade de a cirurgia não remover o tumor na sua totalidade é grande. Portanto, recomenda-se radioterapia precedida da quimioterapia para sensibilização.

No caso de o estudo anatomopatológico da peça cirúrgica da operação de Wertheim-Meigs evidenciar comprometimento linfonodal, é imperativa a radioterapia adjuvante – após a cirurgia – para complementação terapêutica.

É importante lembrar que em todos os casos cirúrgicos não é necessário realizar anexectomia bilateral. A disseminação do câncer de colo uterino não ocorre para as tubas e ovários, portanto, não é necessário realizar salpingectomia e ooforectomia.

Outro dado fundamental é que a eficácia do tratamento com radioterapia e quimioterapia é similar à do tratamento cirúrgico. Todavia, opta-se pelo tratamento cirúrgico sempre que possível pela preservação da função sexual. Pacientes que foram submetidas a radioterapia para câncer de colo uterino podem apresentar maior risco de perda da elasticidade vaginal e atrofia.

15.9.4 Estádios IIb, III e IV

A partir do estágio IIb – acometimento uni ou bilateral de paramétrios sem atingir as paredes pélvicas –, a paciente passa a ser inoperável. O tratamento indicado consiste em radioterapia e quimioterapia. Mesmo nos estádios anteriores, se o tumor tiver mais de 4 cm (Ib3 e IIa2), o tratamento também será radioterapia e quimioterapia.

Nos estádios avançados da doença, o tratamento indicado é uma combinação de quimioterapia e radioterapia; entretanto, nos casos em que há metástases a distância (estádio IVB), a terapêutica pode tornar-se paliativa, com assistências nutricional e higiênica, analgesia e priorização da qualidade de vida da paciente.

Quando há o comprometimento das vias urinárias com obstrução, realiza-se nefrostomia para drenagem e há tentativa de preservação da função renal. A colostomia é indicada nos casos de obstrução intestinal.

15.9.5 Indicações de tratamento adjuvante

Por ser um assunto específico e, muitas vezes, controverso a depender do *guideline*, não costuma ser abordado nos concursos médicos. Todavia, apresentamos as recomendações específicas: o tratamento adjuvante deve ser considerado para as pacientes com câncer cervical em estágio precoce (estádio Ia e Ib1) submetidas a tratamento cirúrgico primário, com risco intermediário ou alto de recorrência de doença. Para tanto, seguem-se estes critérios patológicos:

1. Risco intermediário (> 30%) de recorrência de doença com tratamento cirúrgico isolado – critérios de Sedlis:
 - a) Tumor de qualquer tamanho, com comprometimento linfovascular e invasão em mais de 2 terços da espessura total do estroma cervical;
 - b) Tumor ≥ 2 cm, com comprometimento linfovascular e invasão em até 2 terços da espessura total do estroma cervical;
 - c) Tumor ≥ 5 cm, com comprometimento linfovascular e invasão em até 1 terço da espessura total do estroma cervical;
 - d) Tumor ≥ 4 cm e invasão em mais de 1 terço da espessura total do estroma cervical – sem invasão estromal.
 - e) Tratamento preconizado para risco intermediário: associar radioterapia adjuvante.
2. Alto risco (> 40%) de recorrência de doença, com tratamento cirúrgico isolado – critérios de Peters:
 - a) Margem cirúrgica comprometida;
 - b) Comprometimento de linfonodos pélvicos confirmados pelo anatomopatológico;
 - c) Comprometimento microscópico de algum paramétrio.
 - d) Tratamento preconizado para alto risco: associar quimioterapia e radioterapia adjuvantes.

15.9.6 Braquiterapia

O tratamento com braquiterapia consiste na aplicação de radioterapia intravaginal. Está reservado para os tumores localmente avançados. Existem algumas modalidades de braquiterapia, e as doses variam conforme o protocolo do serviço. O ponto comum de todas as técnicas de braquiterapia consiste em permitir maior quantidade de radiação na lesão com menor dano às estruturas ao redor dela. Existe forte evidência na literatura apontando para o aumento da sobrevida nas pacientes submetidas à braquiterapia, independentemente do estadiamento oncológico.

15.10 SEGUIMENTO

Independentemente da modalidade de tratamento a que a paciente tenha sido submetida, cirúrgica ou radioterápica exclusiva, o seguimento ideal preconiza:

1. Avaliação por meio de citologia, colposcopia do fundo vaginal e toque retal – verificar comprometimento de paramétrios – a cada 3 meses, nos dois primeiros anos;
2. Do segundo ao quinto ano de seguimento, os controles indicados podem ser realizados a cada semestre; após o quinto ano, o controle será anual, com citologia e colposcopia do fundo vaginal.

Resumo do tratamento de câncer de colo uterino para cada estágio:

1. **0:** conização;
2. **1a1:** prole completa: histerectomia total (Piver I); sem prole completa: conização;
3. **1a2:** prole completa: histerectomia total, parametrectomia até o cruzamento dos ureteres, colpectomia superior e

linfadenectomia (Piver II). Cirurgia de Piver III – mesma que Piver II, mas com parametrectomia total, também chamada cirurgia de Wertheim-Meigs – também pode ser aceita. Sem prole completa: traquelectomia radical – amputação do colo uterino, com preservação do corpo, colpectomia superior, parametrectomia até o cruzamento ureteral e linfadenectomia;

4. Ib1: Piver III. Sem prole completa: traquelectomia radical;

5. Ib2: Piver III;

6. Ib3: radioterapia e quimioterapia;

7. Ila1: Piver III;

8. Ila2: radioterapia e quimioterapia;

9. Iib em diante: radioterapia e quimioterapia.

Em todos os casos, se não houver condições cirúrgicas, radioterapia e quimioterapia serão os tratamentos recomendados.

É comum as pacientes com tumores ulcerados de colo que não realizaram ou que estão realizando o tratamento chegarem nas emergências com queixa de sangramento vaginal. Nos casos de tumores ulcerados, que apresentam sangramento ativo, deve-se realizar tamponamento vaginal mecânico. Caso não seja suficiente, indica-se radioterapia de urgência com o objetivo de realizar hemostasia.

Qual o **tratamento** indicado para **pacientes** com **carcinoma** cervical **invasor** no estágio Ib3?

O câncer de colo uterino é uma neoplasia causada pelos tipos oncogênicos do vírus HPV. O tratamento é feito de acordo com o estadiamento.

Nos estádios Ia1, Ia2, Ib1, Ib2 e IIa1 o tratamento é cirúrgico. Nos estádios Ib3 o tratamento é radioterapia e quimioterapia radiosensibilizante. No estadio IIa2 em diante o tratamento indicado é radio e quimioterapia.

PATOLOGIAS PRÉ-NEOPLÁSICAS E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Márcia Pereira de Araújo

Tiago José de Oliveira Gomes

Jader Burtet

16

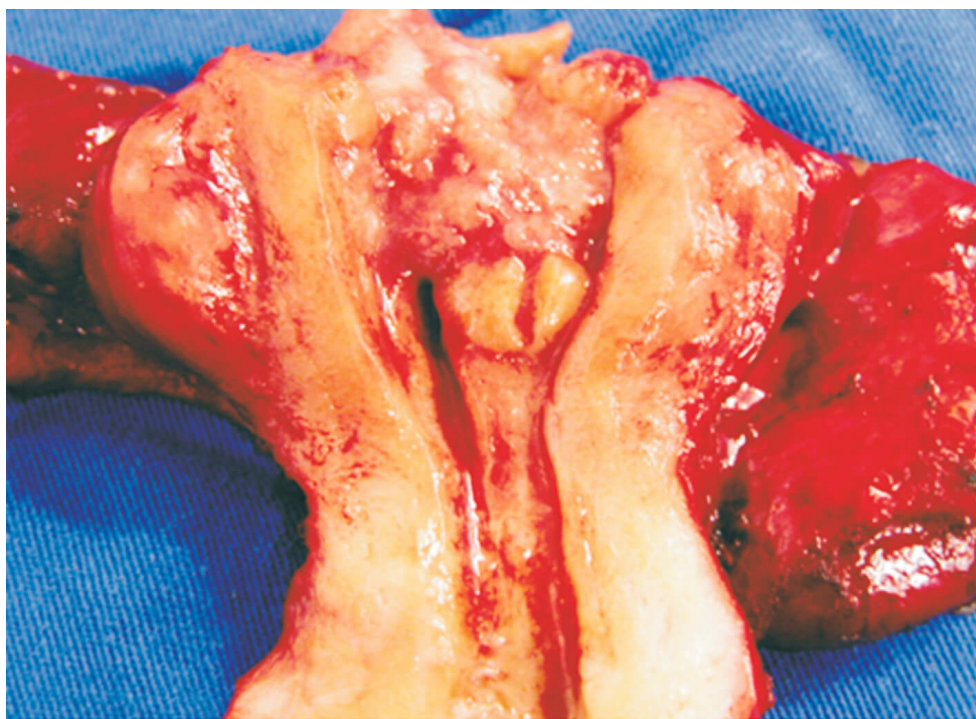
Paciente com **sangramento** pós-menopausa, ultrassonografia **evidenciando** espessura **endometrial** de 7 mm. Qual a **conduta**?

16.1 INTRODUÇÃO

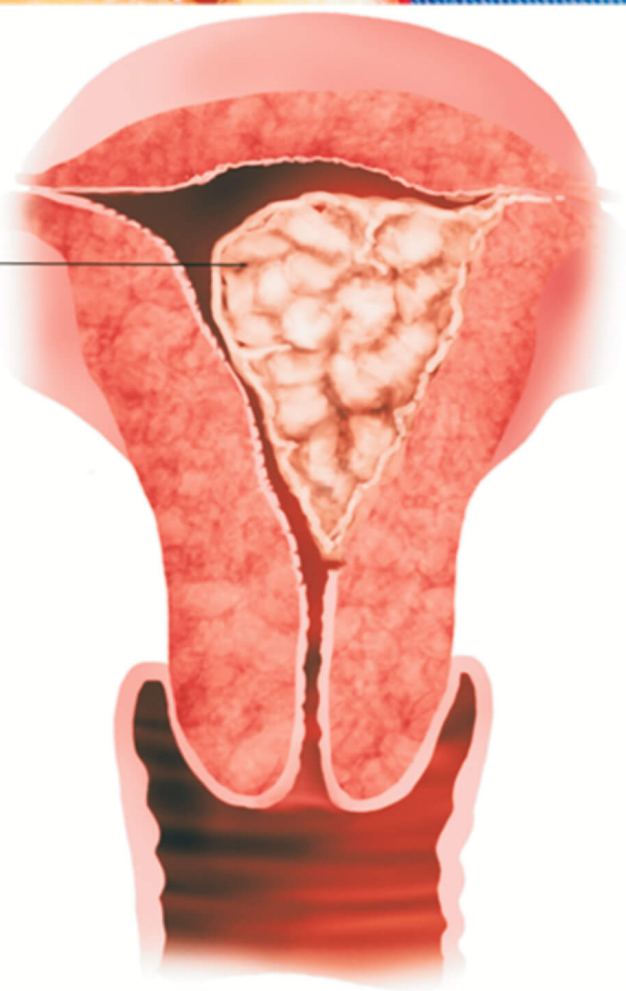
O corpo uterino abrange a cavidade endometrial, o miométrio e a serosa uterina. Anatomicamente, localiza-se acima do istmo e divide-se em fundo uterino e porções cornuais.

O endométrio é sede da maioria das lesões primárias, pré-neoplásicas ou malignas.

Figura 16.1 - Câncer de corpo uterino



Câncer
endometrial



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

16.2 PATOLOGIAS ENDOMETRIAIS

As patologias do endométrio são os pólipos, as hiperplasias e o câncer.

16.2.1 Pólipos

16.2.1.1 Introdução

Os pólipos uterinos são proliferações epiteliais localizadas no endométrio, geralmente ocasionados por estímulo estrogênico focal. Podem ser classificados em atróficos, glandulares ou hiperplásicos, ou, ainda, adenomiomas – quando contêm fibras miometriais e tecido mucoso. Ainda não está bem estabelecida a sua taxa real de evolução para o câncer de endométrio; a literatura admite taxas entre 2 e 5%; os fatores que aumentam a suspeita de câncer endometrial são: mulheres na pós-menopausa, sangramento excessivo e presença de pólipos maiores do que 1,5 cm.

Figura 16.2 - Visão histeroscópica de pólipo endometrial



16.2.1.2 Quadro clínico

O quadro clínico mais comum na ocorrência de pólipos endometriais é o sangramento anormal, seja na forma de fluxo excessivo, duração prolongada ou sangramento pós-menopausa. Outras possibilidades de apresentação clínica são: o aumento da secreção vaginal ou mucorreia; a infertilidade, por alteração das condições endometriais para nidadação ou por oclusão dos óstios tubários, e os abortos de repetição; a hipercontratilidade uterina causando dismenorreia ou cólicas, na tentativa de expulsão; ou até a saída da massa pelo orifício externo do colo – pólipo “parido”. Não raro, a paciente é completamente assintomática, e o pólipo é diagnosticado por via ultrassonográfica como espessamento endometrial focal.

Figura 16.3 - Pólipo endometrial



16.2.1.3 Tratamento

O tratamento do pólipo é a sua exérese, de preferência por histeroscopia, que o localiza, retira e, ainda, cauteriza o leito; caso esse arsenal terapêutico não esteja disponível, pode-se proceder à dilatação e curetagem. Deve-se sempre enviar o material obtido para exame anatomopatológico. Em mulheres com sangramento na pós-menopausa, a prevalência de hiperplasia ou câncer de endométrio nos pólipos removidos pode chegar a 6%.

16.2.2 Hiperplasia endometrial

A ação estrogênica persistente sem a contraposição da progesterona resulta em uma proliferação da mucosa difusamente, vista como aumento da espessura endometrial.

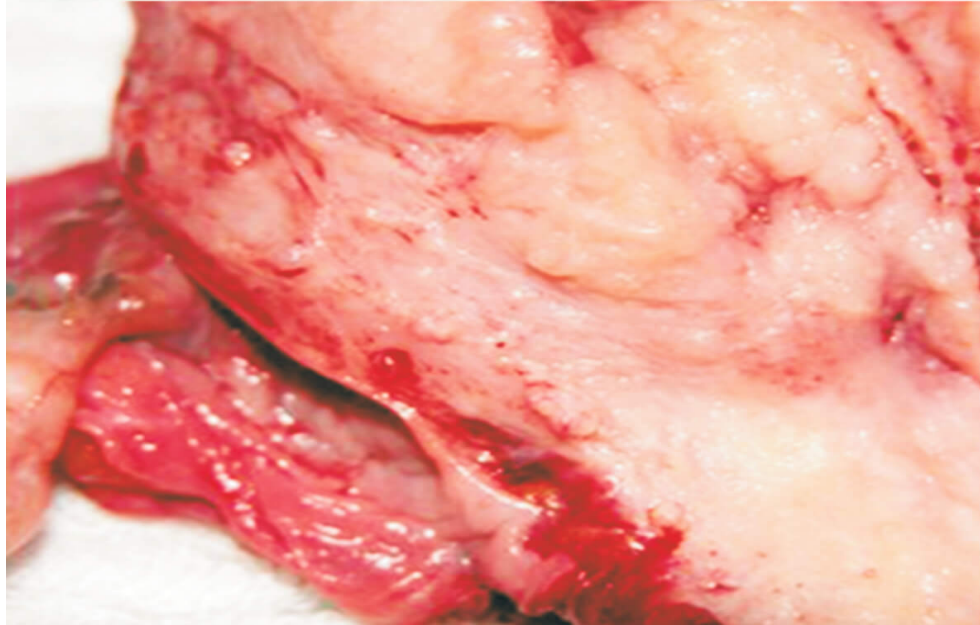
A hiperplasia endometrial pode ser classificada em típica ou atípica, e cada uma delas, em simples e complexa. A presença ou a ausência de atipia celular define ser típica ou atípica. Os termos simples ou complexa dependem do arranjo arquitetural da hiperplasia. Alguns autores chamam a hiperplasia complexa com atipias de neoplasia intraepitelial endometrial. O Quadro 16.1 mostra as taxas de progressão para câncer de cada um dos tipos de hiperplasia.

Quadro 16.1 - Hiperplasia endometrial: progressão para câncer

	Sem atipia	Com atipia
Simple	1%	8%
Complexa	3%	29%

Os principais fatores para o desenvolvimento das hiperplasias endometriais são, justamente, aqueles decorrentes da ação estrogênica persistente não contraposta por progesterona. Assim, podemos listar ciclos anovulatórios, obesidade, nuliparidade, terapêutica hormonal com estrogênios isolados ou com dose insuficiente de progestogênios, tumores produtores de estrogênios ou androgênios – que, periféricamente, são convertidos em estrogênios –, menarca precoce e menopausa tardia e o tratamento com tamoxifeno, modulador seletivo do receptor estrogênico (SERM), que tem efeito estrogênico no endométrio e antiestrogênico no tecido mamário. Outro fator de risco é a síndrome de Lynch, também conhecida como câncer colorretal hereditário não polipoide, que é uma doença autossômica dominante.

Figura 16.4 - Endométrio espesso com numerosos pequenos cistos



16.2.2.1 Apresentação clínica

Pode ser assintomática ou cursar com sangramento uterino anormal. Conhecidos os fatores de risco, deve-se suspeitar de hiperplasia endometrial em todas as mulheres com ciclos anovulatórios – por exemplo, síndrome dos ovários policísticos –, obesas ou usuárias de medicações que estimulam a proliferação endometrial – estrogênios e tamoxifeno.

16.2.2.2 Diagnóstico

Pacientes com sangramento excessivo devem ser avaliadas com ultrassonografia transvaginal. Quando a espessura endometrial for de 5 mm ou mais em pacientes pós-menopausa, a histeroscopia com biópsia de endométrio estará indicada. Outro procedimento que pode ser indicado é a curetagem uterina. Todavia, o padrão-ouro é a histeroscopia com biópsia de endométrio. A curetagem pode ser empregada na indisponibilidade da histeroscopia.

16.2.2.3 Tratamento

A conduta terapêutica nas hiperplasias depende de vários fatores, como presença ou ausência de atipias celulares, idade e paridade da paciente, desejo reprodutivo ou não.

Quando há atipias, a conduta cirúrgica deve ser adotada; a histerectomia é o tratamento indicado, exceto se a paciente ainda é jovem e tem desejo reprodutivo. Nesta última situação, deve-se empregar o tratamento clínico com progestogênio – via oral, via vaginal, injetável, sistema intrauterino medicado com levonorgestrel – e controlar rigorosamente o endométrio com ultrassonografia,

histeroscopias e biópsias endometriais ou citologias endometriais seriadas. Após a gestação, deve-se avaliar novamente o endométrio. Se a hiperplasia com atipias persistir, deve-se proceder à histerectomia total. Se não persistir, poderá ser mantida conduta conservadora. Não se deve optar por ablação ou ressecção endometrial nas hiperplasias atípicas, pois há sempre uma porção de tecido endometrial que permanece e poderá ser sítio de doença, além do risco de subestimar uma lesão cancerosa já existente.

Quando a hiperplasia certamente não apresenta atipias, o tratamento medicamentoso com progestogênios no esquema já descrito costuma ter bons resultados. Seu efeito, nesses casos, é promover a decidualização, necrose e descamação periódica endometrial. A progesterona bloqueia o receptor do estrogênio nas células endometriais, promovendo, dessa forma, efeito antiproliferativo. Este efeito estende-se a todo o tecido endometrial. As neoplasias intraepiteliais endometriais são oriundas de hiperplasias com atipias e devem ser tratadas do mesmo modo como o são as hiperplasias atípicas, de preferência cirurgicamente, com a remoção uterina. Todavia, muitos autores consideram as neoplasias intraepiteliais endometriais e as hiperplasias complexas com atipias como sinônimos. Tal é o conceito que deve ser utilizado nos estudos para as provas.

Tratamento das hiperplasias endometriais:

1. Hiperplasia simples ou complexa, sem atipias: terapia com progestogênios;

2. Hiperplasia simples ou complexa, com atipias:

a) Histerectomia,

b) Se a paciente ainda quiser engravidar, deverá fazer-se, previamente, cuidadosa avaliação. Após o tratamento com progestogênios, uma nova biópsia deverá reavaliar o

endométrio; se normal, poderá manter-se conduta conservadora. Se persistir a hiperplasia com atipias, a histerectomia estará indicada.

16.3 CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

16.3.1 Introdução e epidemiologia

A média de idade de acometimento do câncer de endométrio é de 62 anos; 15% dos casos em mulheres com menos de 50 anos, e de 20 a 25% em pacientes na pré-menopausa. No Brasil, já é responsável pela terceira incidência de tumores malignos do trato reprodutivo feminino, precedido pelos cânceres de mama e colo uterino, correspondendo a seis a sete casos a cada 100.000 mulheres.

O câncer de endométrio é a neoplasia maligna genital feminina mais comum nos países desenvolvidos – sem contar o câncer de mama – e também a de melhor prognóstico em sua apresentação típica: o adenocarcinoma endometriode – tipo I de câncer de endométrio. Como veremos adiante, é o tumor mais facilmente diagnosticável, pois apresenta sintomas precocemente (sangramento) antes de atingir estádios avançados de invasão uterina pela disseminação linfática e pela cavidade abdominal.

Já o tipo II – tipos histológicos adenocarcinoma seroso, células claras e outros – tem apresentações menos características: não tem relação com estímulo estrogênico, mas com mutações genéticas. Essa forma é menos prevalente, responsável por menos de 12% dos tumores de endométrio, porém tem alta taxa de correlação com as “falhas” terapêuticas e recorrências, desenvolvendo-se em permeio ao

endométrio atrófico, portanto, em mulheres mais velhas, acima de 65 anos.

Algumas características epidemiológicas podem ser observadas entre as portadoras de câncer endometrial. A base comum entre todos esses “fatores de risco” é a maior exposição aos estrogênios, endógenos ou exógenos. Os fatores são os seguintes:

16.3.1.1 Obesidade/síndrome metabólica

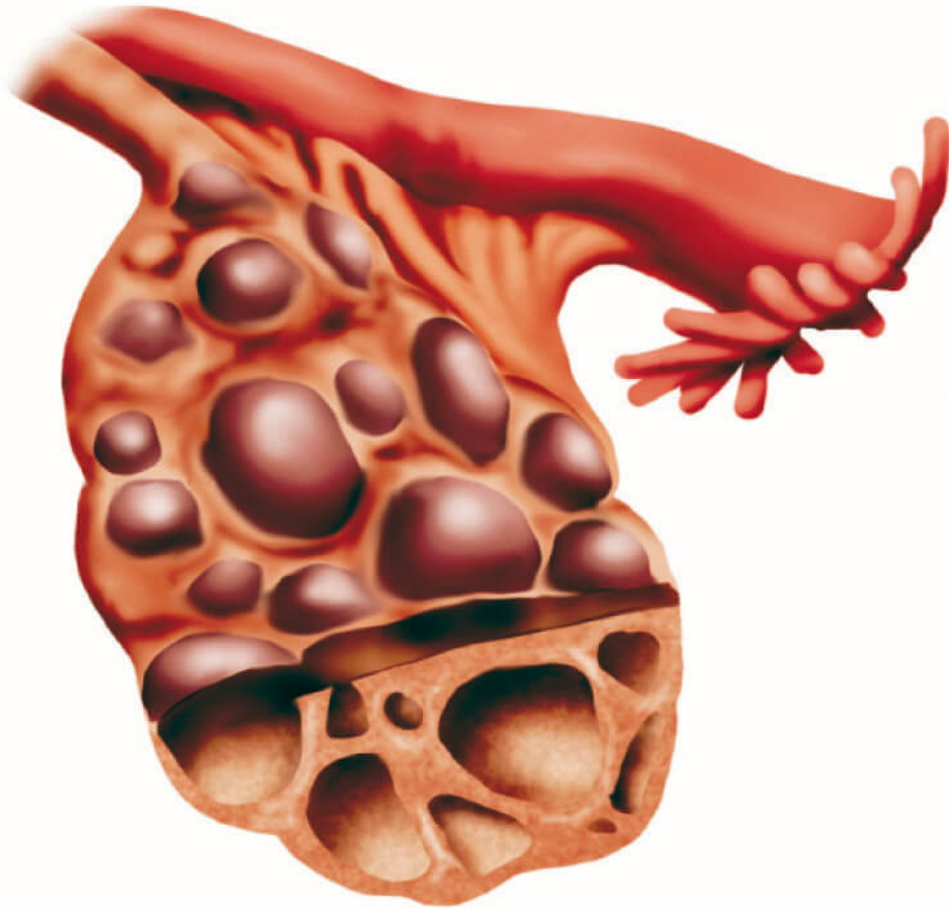
Pelo aumento do tecido adiposo, há maior conversão periférica dos androgênios em estrogênios, que agem continuamente sobre o útero. Isso ocorre devido à ação da enzima aromatase, presente nos adipócitos, que catalisa a conversão de androstenediona em estrona.

16.3.1.2 Nuliparidade

Como não houve suspensão do estímulo dos estrogênios da menarca em um ciclo gravídico- puerperal – em que há predomínio de progestogênios –, o endométrio da nulípara sofre ação mais prolongada do estradiol.

16.3.1.3 Ciclos anovulatórios

Figura 16.5 - Ovário policístico



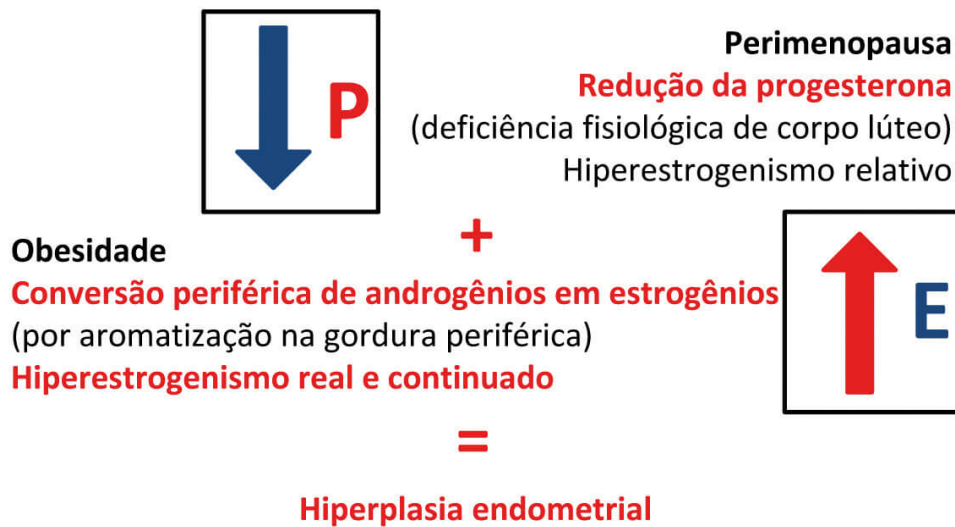
Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Normalmente, quando não há ovulação – mais comum na síndrome dos ovários policísticos –, não há progesterona para antagonizar os efeitos estrogênicos sobre o endométrio.

16.3.1.4 Terapia hormonal exclusiva com estrogênio

Também não há oposição da progesterona para amadurecer e diferenciar o endométrio. O risco relativo gira em torno de 4,5% na população geral e chega até 7,5% em populações específicas.

Figura 16.6 - Fisiopatologia da hiperplasia endometrial, fator de risco para a evolução do câncer



16.3.1.5 Alterações genéticas

Poderiam explicar a maior ocorrência de casos simultâneos de câncer de mama, ovário, cólon e endométrio e, ainda, as ocorrências de tumores estrogênio-dependentes na mesma família. A síndrome de Lynch, por exemplo, é um distúrbio autossômico dominante causado por uma mutação da linhagem germinativa em um dos vários genes de reparo de incompatibilidade de DNA ou perda de expressão de MSH2 devido à deleção no gene EPCAM. Nessas pacientes, o risco de câncer de endométrio gira em torno de 20 a 50%.

16.3.1.6 Tríade obesidade-hipertensão-diabetes

Parece haver um viés, sendo a obesidade o fator de maior relevância. No entanto, o *diabetes mellitus* funciona como fator de risco independente e adicional à obesidade. Vale lembrar que a maior parte dos fatores que cursa com hiperestrogenismo responde pelo aumento do câncer de endométrio tipo I – adenocarcinoma endometriode –, mas a obesidade aumenta também o tipo II.

16.3.1.7 Uso de tamoxifeno para prevenção ou tratamento do câncer de mama

Essa droga tem ação estrogênica-positiva no endométrio, estimulando a sua proliferação.

16.3.1.8 Outros

Tumores produtores de estrogênio, pólipos endometriais – carcinoma oculto associado – e hiperplasias endometriais atípicas. Menarca precoce e/ou menopausa tardia, pelo maior tempo de exposição aos ciclos estrogênicos.

16.3.1.9 Fatores protetores

- 1. Multiparidade:** cada gestação equivale a 9 meses de inundação de progesterona;
- 2. Uso de anticoncepcional hormonal oral:** cada ano de uso ininterrupto gera diminuição de risco para câncer por 10 anos;
- 3. Terapêutica complementar progestogênica:** reduz em cerca de 30% a evolução para câncer, mesmo nas hiperplasias complexas com atipias;
- 4. Tabagismo:** diminui a produção endógena de estrogênio e costuma antecipar a ocorrência da menopausa.

16.3.2 Histologia

Os principais tipos histológicos do câncer de endométrio são:

16.3.2.1 Adenocarcinoma endometriode

É o principal tipo histológico (88,2%). Na prática, quando se menciona o câncer de endométrio, quase sempre se trata desse tipo. Como subtipo, têm-se o adenocarcinoma clássico

(59,6%), seguido do adenoacantoma (21,7%) e do carcinoma adenoescamoso (6,9%).

16.3.2.2 Carcinoma de células claras

Representa 5,7% dos tumores de corpo uterino.

16.3.2.3 Adenocarcinoma seroso papilífero

Corresponde a cerca de 4,7% dos tumores.

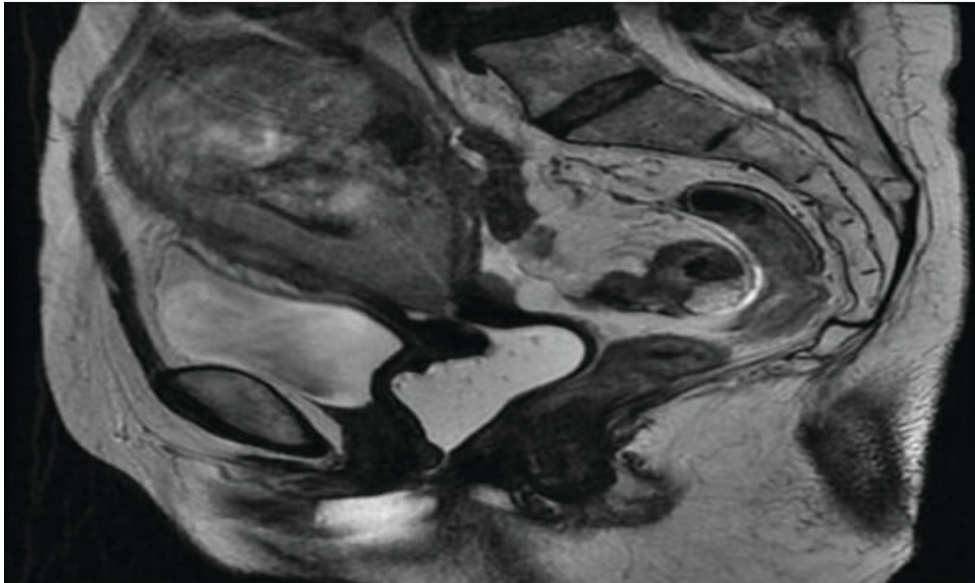
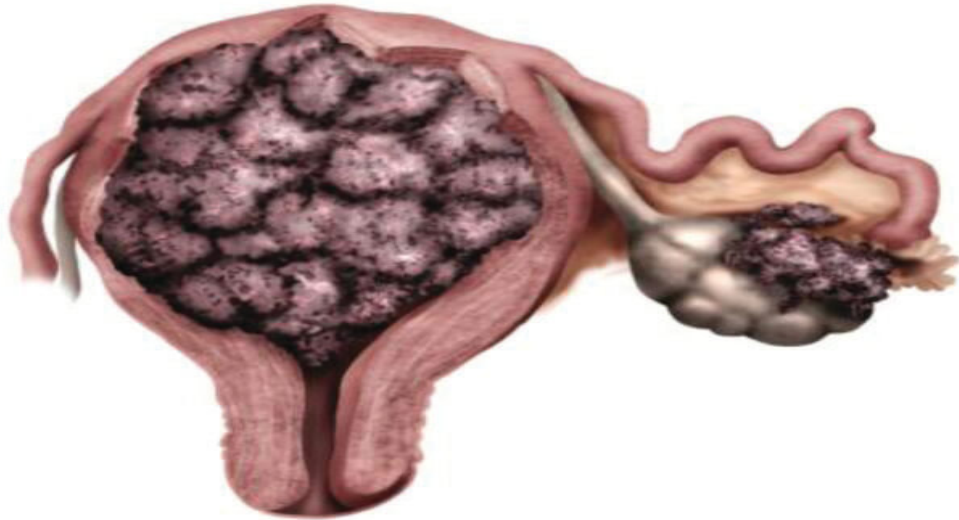
16.3.2.4 Outros

Podemos destacar ainda o carcinoma secretor (1,5%) e o sarcoma (0,5%). Além do tipo, o grau histológico apresenta importante papel no prognóstico da doença:

1. **Grau I:** componente sólido $\leq 5\%$;
2. **Grau II:** entre 5 e 50%;
3. **Grau III:** $> 50\%$ de componente tumoral sólido no tecido analisado.

16.3.3 Apresentação clínica

Figura 16.7 - Carcinoma extenso invadindo toda a espessura do miométrio e atravessando as tubas uterinas para implantar-se no ovário



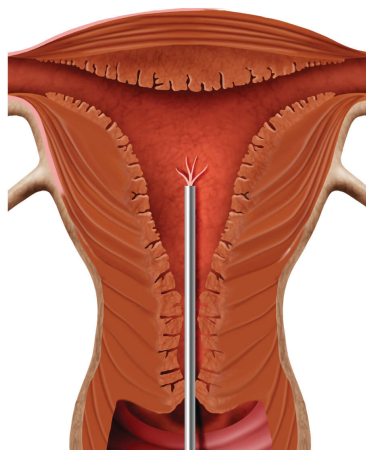
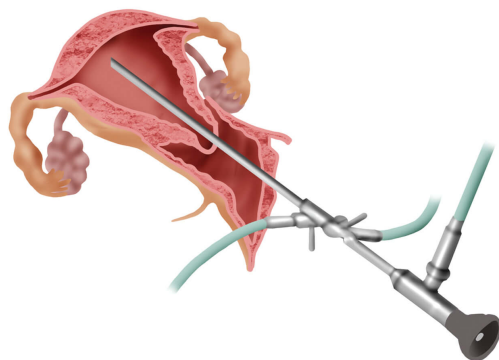
O principal sinal e sintoma referido é o sangramento anormal em mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa. Isso não significa que a principal causa do sangramento pós-menopausa seja o câncer endometrial; ao contrário, a atrofia endometrial é a causa mais comum. No entanto, como as neoplasias, entre todas as causas de sangramento genital pós-menopausa, representam as mais graves, é mandatório pensar em câncer endometrial na vigência do sinal/sintoma e investigar adequadamente. Nas pacientes na pós-menopausa com estenose do canal cervical, o sangue pode ficar retido dentro do útero, levando ao quadro de hematometra – termo utilizado para definir sangue retido na cavidade uterina. A estase desse sangue pode levar a um processo infeccioso, gerando piometra – sangue retido dentro do útero, com infecção secundária à estase.

16.3.4 Rastreamento

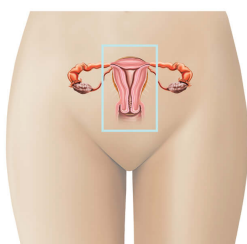
Não há rastreamento populacional para o câncer de endométrio. A solicitação anual de ultrassonografia transvaginal não é recomendada pelo Ministério da Saúde. Como o câncer de endométrio costuma provocar sangramento vaginal precocemente, é improvável que a ultrassonografia promova um diagnóstico antes da ocorrência do sintoma.

16.3.5 Diagnóstico

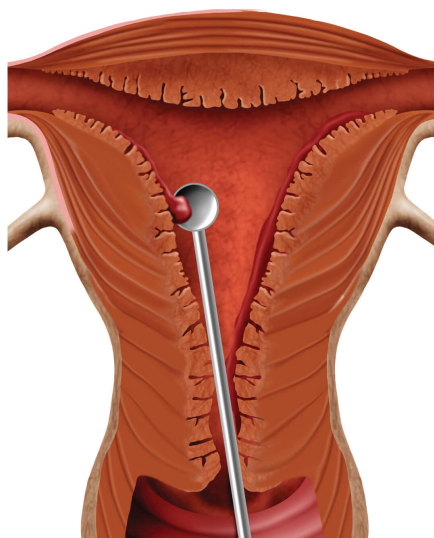
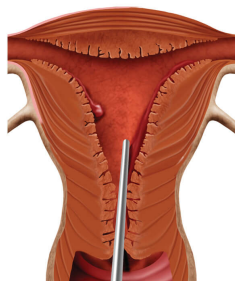
Figura 16.8 - Diagnóstico



Paredes uterinas raspadas com uma cureta



Alargamento do canal cervical com dilatador



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Como rotina na investigação propedêutica de mulheres na perimenopausa com sangramento anormal ou mulheres com sangramento pós-menopausa, é obrigatória a solicitação de ultrassonografia transvaginal para a avaliação da espessura endometrial. Nas mulheres menopausadas sem reposição hormonal, essa espessura endometrial não deve ultrapassar 5 mm. Quando isso acontece, torna-se necessária a análise do endométrio para o diagnóstico histológico.

Em mulheres em uso de terapia hormonal, considera-se normal o valor de espessura endometrial até 8 mm. E, se a mulher ainda não está menopausada, mas apresenta endométrio denso, espesso e heterogêneo, com quadro de sangramento irregular, também se recomenda avaliação histológica do tecido endometrial. Além disso, para mulheres com mais de 35 anos, deve ser investigado o endométrio caso o citopatológico do colo uterino resulte em AGC – atipias de significado indeterminado em células glandulares.

Na avaliação das ultrassonografias pélvica e transvaginal, os valores de corte para espessura do endométrio são de 4 mm para mulheres menopausadas e 8 mm para menopausadas em uso de reposição hormonal.

O diagnóstico definitivo de câncer endometrial só é obtido pelo estudo anatomopatológico de material oriundo de curetagem uterina, histeroscopia, biópsia aspirativa ou de peças cirúrgicas. De todos esses métodos, considera-se como o padrão-ouro para o diagnóstico a histeroscopia com biópsia de endométrio. Neste procedimento, promove-se a biópsia do endométrio sob visualização direta. A curetagem uterina também pode informar o diagnóstico. Todavia, não se pode excluir esse diagnóstico diante de uma curetagem uterina negativa. O diagnóstico só poderá ser excluído se a histeroscopia com biópsia sob visualização direta da lesão não evidenciar a presença da neoplasia.

Todas as pacientes na pós-menopausa que apresentarem sangramento vaginal deverão ser avaliadas com

ultrassonografia. Se a espessura endometrial for ≥ 5 mm, deverão ser submetidas à histeroscopia com biópsia de endométrio. Mesmo que a espessura endometrial seja normal, se a paciente apresentar fatores de risco como obesidade, diabetes, história de anovulação crônica ou algum dos outros fatores, a histeroscopia com biópsia de endométrio também deverá ser procedida.

É importante lembrar que a principal causa de sangramento na pós-menopausa é a atrofia. Entretanto, toda paciente com sangramento na pós-menopausa deve ser submetida a uma avaliação endometrial para afastar a possibilidade de câncer de endométrio.

16.3.6 Estadiamento

O estadiamento é obrigatoriamente cirúrgico e pode ser feito por laparotomia ou videolaparoscopia, com coleta de líquido peritoneal, em que será analisada a presença de células neoplásicas, histerectomia total com salpingooforectomia bilateral e linfadenectomia pélvica. O estadiamento varia de 0 (carcinoma *in situ*) a 4b (metástase a distância) e está diretamente relacionado às taxas de sobrevida em 5 anos. Outros fatores prognósticos são o grau e o tipo histológico do tumor.

Estadiamento do câncer endometrial da International Federation of Gynecology and Obstetrics:

- 1. Ia:** tumor confinado ao útero, nenhuma ou $< 1/2$ invasão miometrial;
- 2. Ib:** tumor confinado ao útero $> 1/2$ invasão miometrial;
- 3. II:** invasão do estroma do colo de útero, mas não além do útero;
- 4. IIIa:** tumor que invade a serosa ou os anexos;

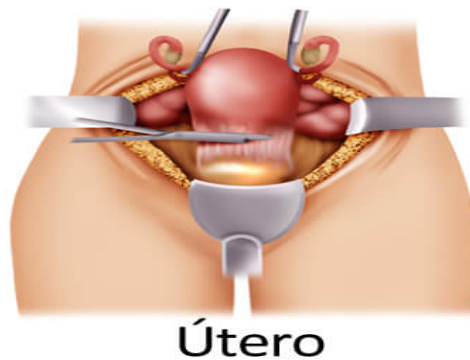
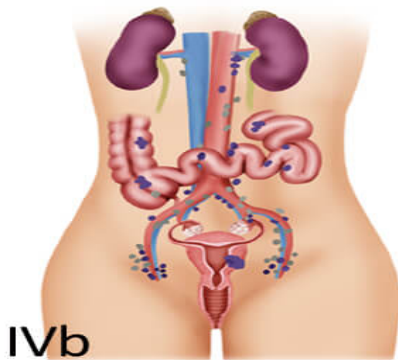
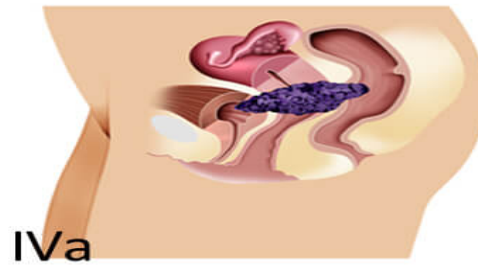
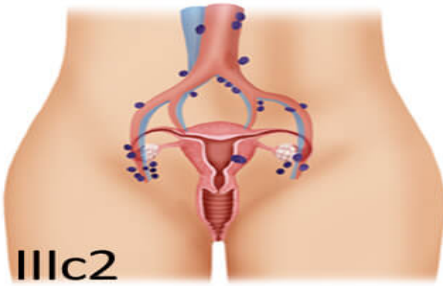
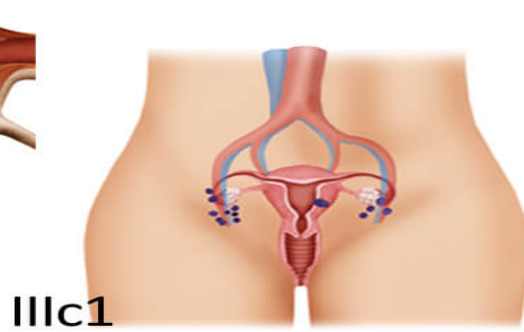
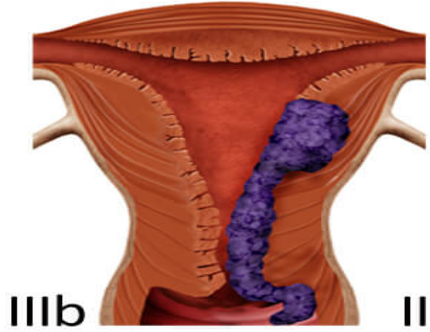
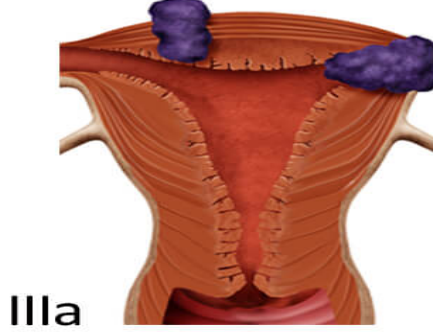
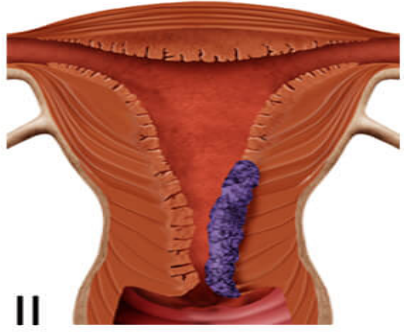
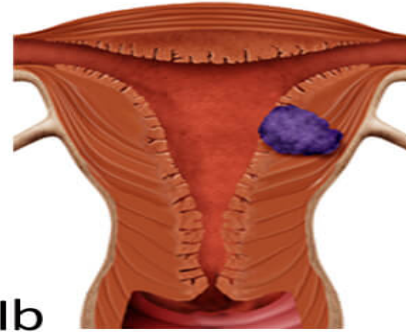
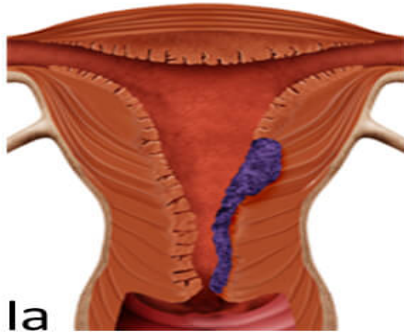
5. **IIIb**: tumor vaginal e/ou envolvimento do paramétrio;
6. **IIIc1**: envolvimento linfonodal pélvico;
7. **IIIc2**: envolvimento linfonodal extrapélvico;
8. **IVa**: invasão do tumor na bexiga e/ou mucosa intestinal;
9. **IVb**: metástases a distância, incluindo metástases abdominais e/ou linfonodos inguinais.

16.3.7 Tratamento

A etapa cirúrgica inicial é fundamental para a confirmação diagnóstica e o estadiamento, consistindo na arma terapêutica mais importante.

A cirurgia-padrão consiste em histerectomia extrafascial – classe I de Piver –, com salpingooforectomia bilateral. A histerectomia com salpingooforectomia bilateral também pode ser chamada de pan-histerectomia. Alguns especialistas defendem a necessidade da realização de linfadenectomia pélvica de rotina em todas as pacientes, porém vários estudos demonstraram que, nos adenocarcinomas endometrioides em estádios Ia ou Ib, cujo grau de diferenciação é G1, a linfadenectomia pode ser dispensada.

Figura 16.9 - Estadiamento e tratamento



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

16.3.7.1 Cirurgia completa para estadiamento

1. Coleta de citologia peritoneal;
2. Histerectomia total abdominal + anexectomia bilateral;
3. Linfadenectomia pélvica.

Quando houver comprometimento linfovascular, ou tratar-se de doença de alto grau, ou ainda, o tipo histológico for seroso-papilífero ou de células claras, deverá indicar-se a radioterapia pélvica e a braquiterapia complementar.

16.3.8 Prognóstico

Quadro 16.2 - Taxas de sobrevida em 5 anos

Estadiamento	
Ia	96%
Ib	75%
II	50%

Grau histológico	
1	94%
2	88%
3	79%

16.3.8.1 Seguimento

1. Trimestral no primeiro ano;
2. Semestral indefinidamente;
3. Exames complementares – semestrais:
 - a) Radiografia de tórax;
 - b) Ultrassonografias pélvica e abdominal;
 - c) Citologia oncótica.

16.3.9 Carcinoma de células claras – tipo II

Doença de alto grau:

1. Pior índice de sobrevivência em 5 anos;
2. Grau 3 por definição – devido a pior prognóstico;
3. Indicadas radioterapia e quimioterapia pós-cirúrgicas.

16.3.10 Adenocarcinoma seroso papilífero – tipo II

Doença de alto grau:

1. Fator de mau prognóstico;
2. Preditor de doença extrauterina, até carcinomatose;
3. Preditor de fracasso de tratamento;
4. Evolução semelhante à do câncer de ovário – disseminação peritoneal e metástases a distância;
5. Sem correlação com estímulo hormonal;
6. Mais frequente entre mulheres mais idosas.

Paciente com **sangramento** pós-menopausa, ultrassonografia **evidenciando** espessura **endometrial** de 7 mm. Qual a **conduta**?

O câncer de endométrio é uma neoplasia hormônio-dependente. O estímulo estrogênico é o fator desencadeante. É uma neoplasia que, precocemente, costuma provocar sangramento vaginal em pacientes pós-menopausa. A conduta nas pacientes pós-menopausa que apresentam sangramento é solicitar ultrassonografia transvaginal para avaliação da espessura endometrial. Se a medida for de 5 mm ou mais ou se a paciente apresenta fatores de risco para câncer de endométrio a histeroscopia estará indicada.

NEOPLASIAS DA VULVA

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Márcia Pereira de Araújo

Tiago José de Oliveira Gomes

Jader Burtet

17

Qual é o principal **sintoma** do **câncer** de **vulva**?

17.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer de vulva tem incidência baixa. Corresponde de 3 a 7% de todas as neoplasias genitais femininas. O tipo histológico predominante é o carcinoma de células escamosas, representando de 75 a 90% dos tumores. Outros tipos histológicos de menor frequência relativa são melanoma, carcinoma basocelular, adenocarcinoma de glândula de Bartholin, sarcoma e doença de Paget.

O câncer de vulva é, tipicamente, uma doença de mulheres na pós-menopausa, normalmente após 65 anos, podendo ter como lesão precursora o líquen escleroso vulvar.

Figura 17.1 - Apresentações do líquen vulvar



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Assim como no câncer cervical, existe associação do câncer de vulva com o papilomavírus humano (HPV). Os HPVs de alto grau estão associados à carcinogênese vulvar.

As portadoras de imunodeficiências adquiridas ou transitórias são, entre as mulheres na menacma, o grupo mais atingido pelas neoplasias vulvares. Pacientes portadoras de HIV, transplantadas/imunossuprimidas e pacientes com doenças autoimunes – lúpus eritematoso sistêmico – e/ou

em uso frequente de corticosteroides e imunomoduladores apresentam maior probabilidade de desenvolver as neoplasias vulvares.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de vulva são similares aos do câncer de colo uterino. Mais especificamente, tabagismo – risco três vezes maior, mantido mesmo após 5 anos de interrupção do uso –, início precoce do relacionamento sexual, múltiplos parceiros, atividade sexual desprotegida – sem uso de preservativo –, baixo nível socioeconômico, infecção pelo HPV – principalmente os tipos 16 e 18 –, infecções sexualmente transmissíveis e infecção pelo HIV e outras condições de imunodepressão, como doenças do colágeno ou pacientes transplantadas – risco 100 vezes maior.

O carcinoma vulvar *in situ* é considerado precursor da doença invasiva e tende a ser multifocal e com menor risco para invasão nas mulheres jovens e unifocal e com maior risco de invasão nas mulheres mais idosas.

17.2 QUADRO CLÍNICO

O sintoma mais comum das neoplasias de vulva é o prurido vulvar. Em seguida, podem-se observar, com frequência, lesão ulcerada, eventualmente associada à secreção com odor, dor vulvar e sangramento local. Muitas vezes, a paciente percebe a lesão na vulva, porém, devido à sua natureza superficial e comumente indolor, é negligenciada, e o alívio sintomático costuma ser procurado muitos anos antes do auxílio médico.

Quanto à área da vulva mais frequentemente acometida, destaca-se que a neoplasia se origina nos grandes lábios em

cerca de 2 terços dos casos. Os pequenos lábios, o períneo, o clitóris e o monte pubiano são menos frequentemente envolvidos. Com relação à lateralidade, não se observa nenhuma tendência em particular. A sua apresentação clínica pode ser exofítica, ulcerada ou mesmo de uma lesão plana.

O líquen escleroso é uma lesão plana, esbranquiçada, pruriginosa, que acomete preferencialmente a região vulvar, sendo um importante diagnóstico diferencial do carcinoma vulvar.

17.3 HISTOLOGIA

O câncer de células escamosas, carcinoma epidermoide ou espinocelular, corresponde a cerca de 75 a 90% das neoplasias vulvares invasoras. O melanoma é o segundo tipo histológico mais comum e representa de 2 a 10% dos tumores vulvares. Outros tipos histológicos são o adenocarcinoma da glândula de Bartholin, o sarcoma e o carcinoma de células basais.

As neoplasias intraepiteliais vulvares atualmente podem ser subdivididas em usuais e diferenciadas. O tipo usual está associado à infecção por HPV; é mais comum em mulheres jovens e normalmente apresenta lesões simultâneas em mais de uma região, as quais podem confluir, que podem ser verrucosas ou papulares. A antiga classificação de Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) – subtipos I, II e III – refere-se às lesões do tipo usual, associadas ao HPV. Apesar de estar em desuso, algumas instituições podem utilizar os termos NIV I,

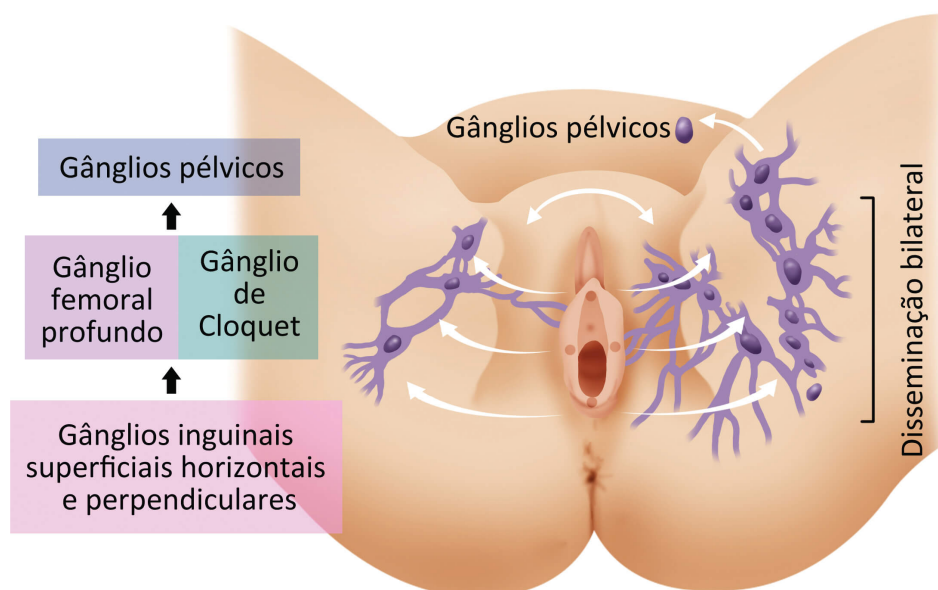
II e III nas questões. O tipo diferenciado, em geral, apresenta-se clinicamente como uma lesão única e não está associado ao HPV; é mais comum em pacientes idosas, e existe uma associação com líquen escleroso.

Figura 17.2 - Carcinoma de vulva



17.4 VIAS DE DISSEMINAÇÃO

Figura 17.3 - Disseminação linfática do carcinoma de vulva



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

O câncer de células escamosas de vulva tem padrão de disseminação locorregional. A extensão local da doença leva a acometimento da vagina, da uretra e do ânus. Regionalmente, lembramos que a drenagem linfática dos lábios maiores e menores da vulva ocorre para os linfonodos inguinais, ao passo que os da região perianal drenam de maneira semelhante.

É importante lembrar que a via de drenagem linfática da vulva, apesar de ser numerosa, tende a respeitar a lateralidade da lesão original e, infreqüentemente, cruza a linha mediana. Os linfonodos regionais incluem inguinais superficiais e profundos e pélvicos – ilíacos comum, externo, interno e obturador.

Figura 17.4 - Câncer avançado de vulva com comprometimento de linfonodos inguinais



Fonte: Challenging the concept of microinvasive carcinoma of the vulva: Report of a case with regional lymph node recurrence and review of the literature, 2006.

É importante lembrar que os linfonodos pélvicos raramente são acometidos na ausência de linfonodos inguinfemorais comprometidos. Exceção é feita a lesões extensas da região perianal, que podem, diretamente, drenar para os linfonodos pélvicos. Portanto, a disseminação linfática é feita por cadeias, na seguinte ordem: linfonodos inguinfemorais superficiais, linfonodos inguinfemorais profundos, linfonodos ilíacos e disseminação sistêmica.

17.5 DIAGNÓSTICO

A diferenciação de lesões neoplásicas e não neoplásicas da vulva baseia-se em:

1. Aspecto clínico;
2. Vulvosopia;
3. Biópsia dirigida.

O exame clínico pode mostrar lesões cujo aspecto é amplamente polimórfico, podendo variar desde lesão discrômica inicial até tumor vegetante e ulcerado, acompanhados ou não de acometimento de linfonodos inguinais e femorais.

A vulvosopia consiste em um exame específico da vulva com magnificação de até 40 vezes, por meio de lentes de aumento, semelhante à colposcopia, sendo fundamental na identificação de lesões iniciais. Durante o exame, a inspeção é feita após a aplicação de ácido acético a 5%, diretamente na vulva, acentuando aspectos anormais do epitélio e auxiliando na escolha do local para a realização de biópsia para confirmação diagnóstica.

Em geral, os aspectos vulvoscópicos mais associados ao câncer de vulva são o epitélio esbranquiçado com vascularização atípica, irregular ou excessiva, e as lesões hipercrômicas, elevadas e de relevo granuloso/papilar. A vulvoscopia permite, ainda, um mapeamento da extensão local da doença e auxilia na programação terapêutica.

O teste do azul de toluidina, também chamado teste de Collins, consiste na aplicação do corante de azul de toluidina a 1% sobre a vulva, e, após 3 minutos, aplica-se ácido acético na mesma diluição. O corante agrega-se ao DNA dos núcleos de tecidos com alta atividade proliferativa, como as neoplasias. Esse teste é útil, porém propicia grande número de falsos positivos. Em razão disso, tem sido praticamente abandonado na propedêutica atual.

As lesões ulceradas e verrucosas visíveis a olho nu são sempre suspeitas e indicativas de biópsia incisional. Frequentemente, orienta-se a biópsia da lesão com tecido circunvizinho para a comparação histológica.

Já a citologia oncótica no câncer de vulva não tem valor.

17.5.1 Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial para o câncer de vulva é o líquen escleroso, caracterizado por pápulas brancas atróficas que podem coalescer formando placas, que alguns autores chamam “placas em porcelana”. A lesão pode ser diagnosticada por biópsia (punch biopsy) e, histopatologicamente, caracteriza-se por diminuição global da espessura da epiderme intercalada com áreas de hiperqueratose e acantose – atualmente, o termo “líquen escleroatrófico” deve ser evitado. A etiopatogenia não é

completamente conhecida, porém, a maioria dos estudos infere que parece ser de natureza autoimune. A maior incidência é observada em mulheres na pós-menopausa. Essa patologia está associada ao aumento do risco de malignidade.

17.6 ESTADIAMENTO

O estadiamento para o câncer de vulva é cirúrgico. A International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) aprovou um sistema de estadiamento cirúrgico, com base em variáveis prognósticas, que estão relacionadas a seguir.

17.6.1 Variáveis prognósticas

1. Tamanho da lesão;
2. Profundidade da invasão;
3. Acometimento de órgãos vizinhos: uretra, vagina ou ânus;
4. Comprometimento linfonodal.

A rotina de exames pré-operatórios no câncer de vulva deve incluir o que está detalhado a seguir.

17.6.2 Rotina de exames

1. Exames pélvico, ginecológico e retal;
2. Radiografia de tórax;
3. Cistoscopia – casos suspeitos de infiltração uretral;
4. Anuscopia – casos suspeitos de infiltração anal;
5. Tomografias de abdome e pelve;
6. Ressonância magnética de pelve – o mais específico.

Quadro 17.1 - Estadiamento

FIGO			
Fases	T	N	M
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T1, T2	N1a (1 linfonodo \leq 5 mm)	M0
		N1b (1 linfonodo \geq 5 mm)	
IIIb	T1, T2	N2a (\geq 3 linfonodos $<$ 5 mm)	M0
		N2b (\geq 2 linfonodos \geq 5 mm)	
IIIc	T1, T2	Linfonodo com disseminação extracapsular	M0
IVa	T1, T2	N3 (lesões de linfonodos regionais fixas ou ulceradas)	M0
IVa	T3	Qualquer N	M0
IVb	Qualquer	Qualquer N	M1

Quadro 17.2 - Estadiamento TNM

	Categoria TNM*	Estádio FIGO*	Definições
Tumor primário	Tx	--	Tumor primário que não pode ser avaliado
	T0	--	Ausência de evidência de tumor primário
	Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i>
	T1	I	Tumor confinado à vulva ou vulva e períneo, ≤ 2 cm em sua maior dimensão
	T1a	Ia	Tumor confinado à vulva ou vulva e períneo, ≤ 2 cm em sua maior dimensão e com invasão estromal ≤ 1 mm, sem metástases linfonodais
Tumor primário	T1b	Ib	Tumor confinado à vulva ou vulva e períneo, > 2 cm em sua maior dimensão ou com invasão estromal > 1 mm, sem metástases linfonodais
	T2	II	Tumor de qualquer tamanho com extensão para o terço inferior da vagina, terço inferior da uretra ou do ânus. Ausência de metástases linfonodais
	T3	III	Tumor de qualquer tamanho com disseminação por contiguidade para uretra inferior e/ou vagina ou ânus, com linfonodos inguinais acometidos
			Tumor que invade qualquer um dos

	T4	IVa	seguintes: 2 terços superiores da uretra, 2 terços superiores da vagina, mucosa vesical, mucosa retal ou fixo ao osso do pube
Linfonodos regionais	Nx	--	Linfonodos regionais que não podem ser avaliados
	N0	--	Ausência de metástase em linfonodos regionais
	N1	III	Presença de metástase em linfonodos regionais unilaterais
	N2	IVa	Presença de metástase em linfonodos regionais bilaterais
	N3	--	Metástase ganglionar regional fixa ou ulcerada
Metástases a distância	Mx	--	Metástases a distância que não podem ser avaliadas
	M0	--	Ausência de metástases a distância
	M1	IVb	Presença de metástases a distância, incluindo metástases em linfonodos pélvicos

* Os estádios da FIGO têm por base os estadiamentos cirúrgicos. Os estádios do TNM, por sua vez, têm por base a classificação clínica e/ou patológica. Os melanomas de vulva devem ser classificados pelo sistema de melanomas cutâneos.

É preciso lembrar que essa classificação deve ser aplicada apenas a tumores primários de vulva, sendo os linfonodos inguinais considerados comprometimento regional, e os pélvicos, metástases a distância.

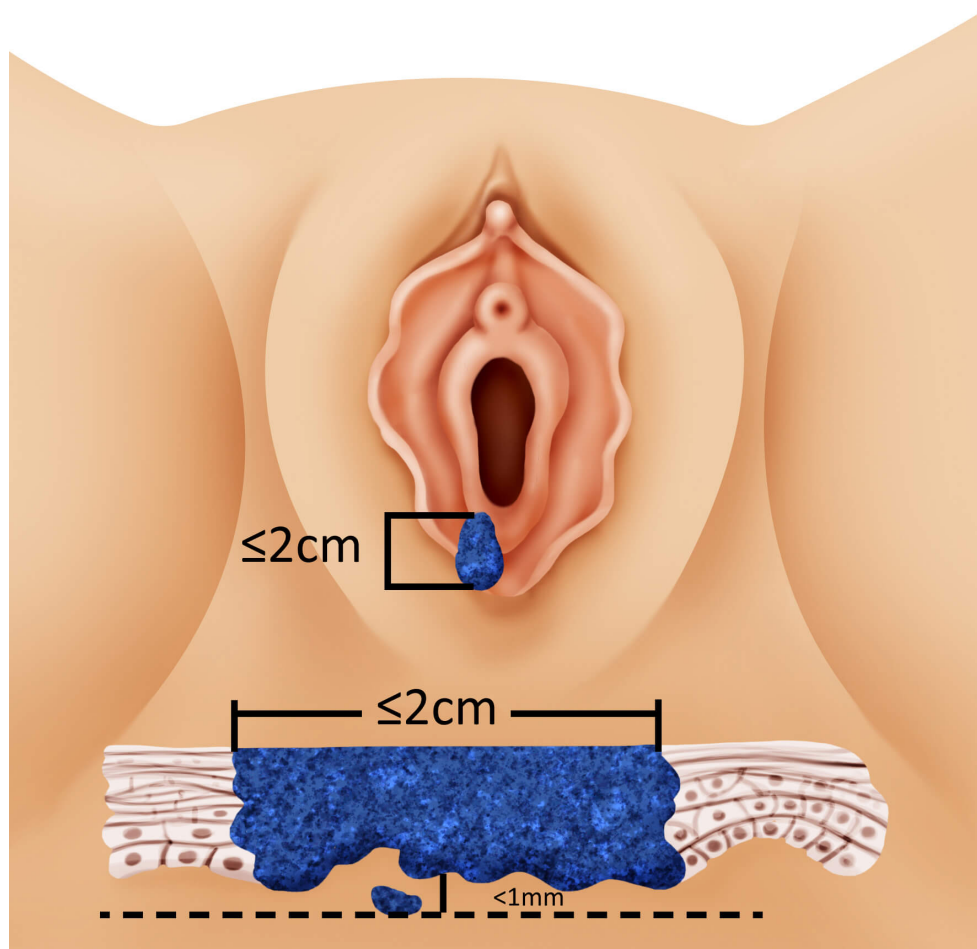
O fator prognóstico mais importante no câncer de vulva é o status dos linfonodos inguinais e suas variáveis, e a principal delas é o número de linfonodos acometidos. Outras

características dos linfonodos inguinais, se comprometidos, merecem considerações:

1. Acometimento bilateral;
2. Tamanho das metástases no interior dos linfonodos;
3. Porcentagem de substituição nodal;
4. Extensão extracapsular do acometimento;
5. Status clínico dos linfonodos;
6. Resposta imune nodal;
7. Localização da metástase dentro do linfonodo.

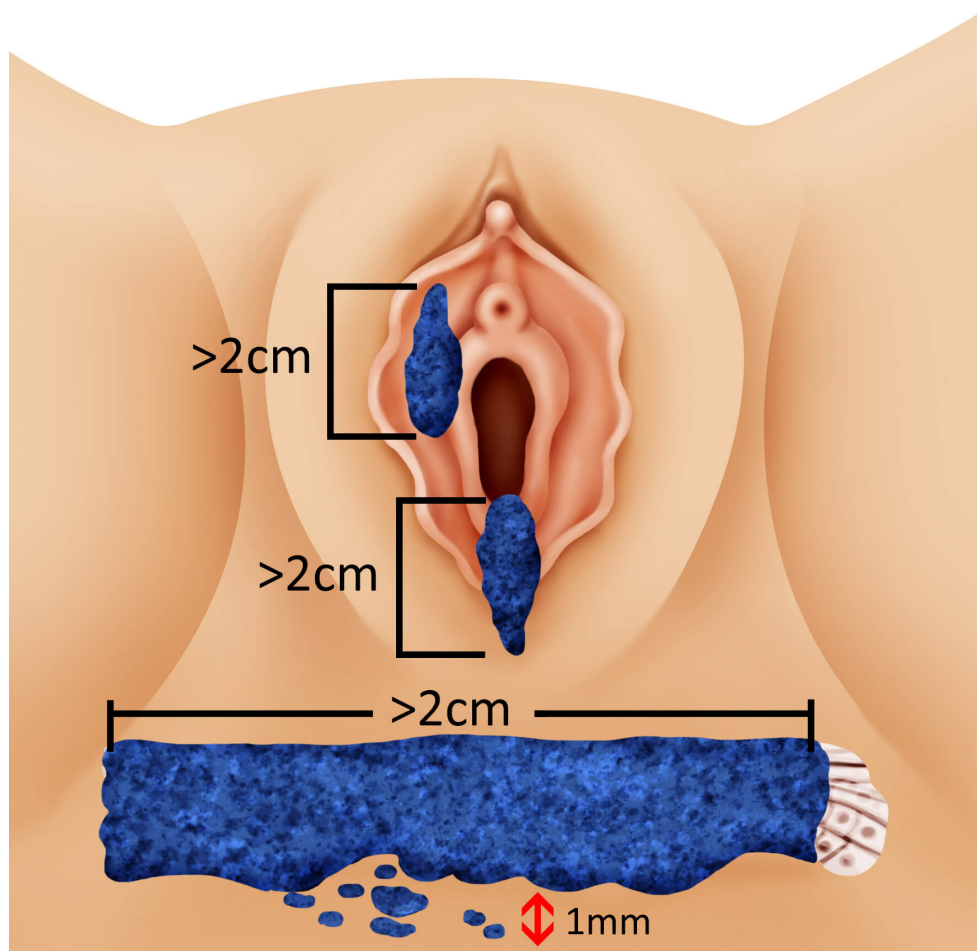
Destacam-se, como outros fatores prognósticos do carcinoma de vulva, além do próprio estadiamento da doença, o tipo e o grau de diferenciação histológica do tumor, assim como a invasão linfovascular.

Figura 17.5 - Ia



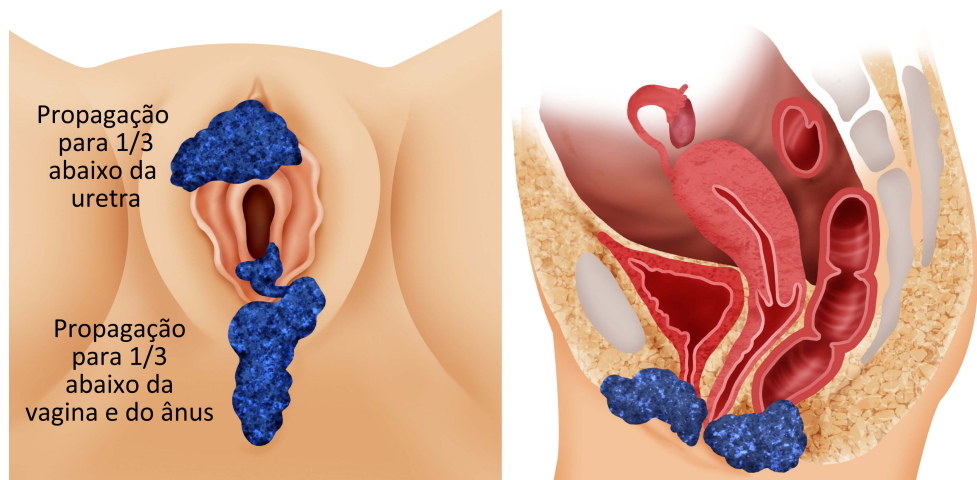
Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

Figura 17.6 - Ib



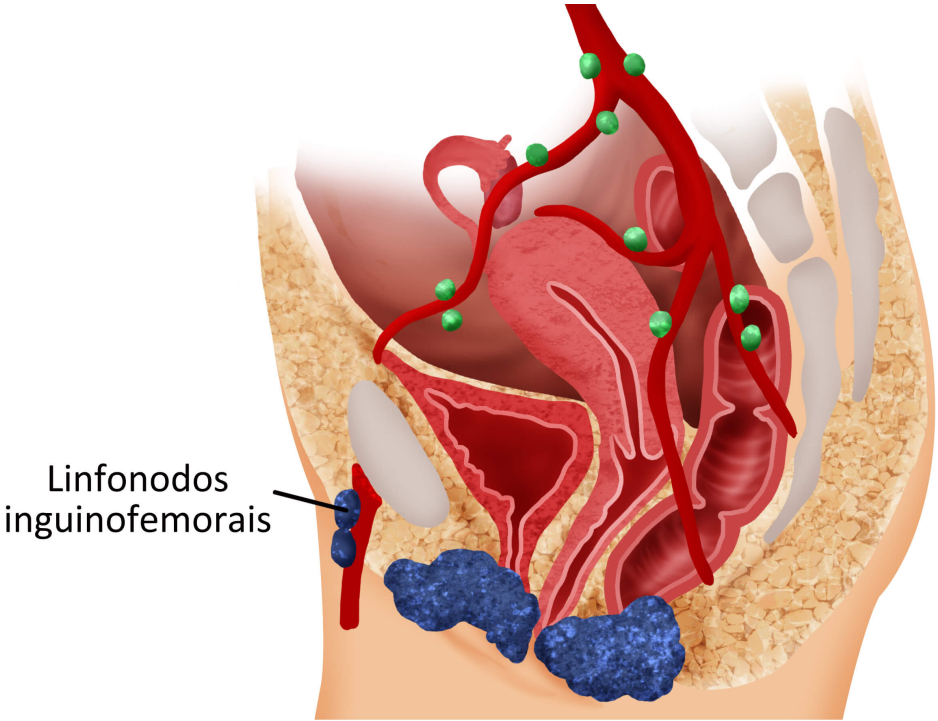
Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Figura 17.7 - II



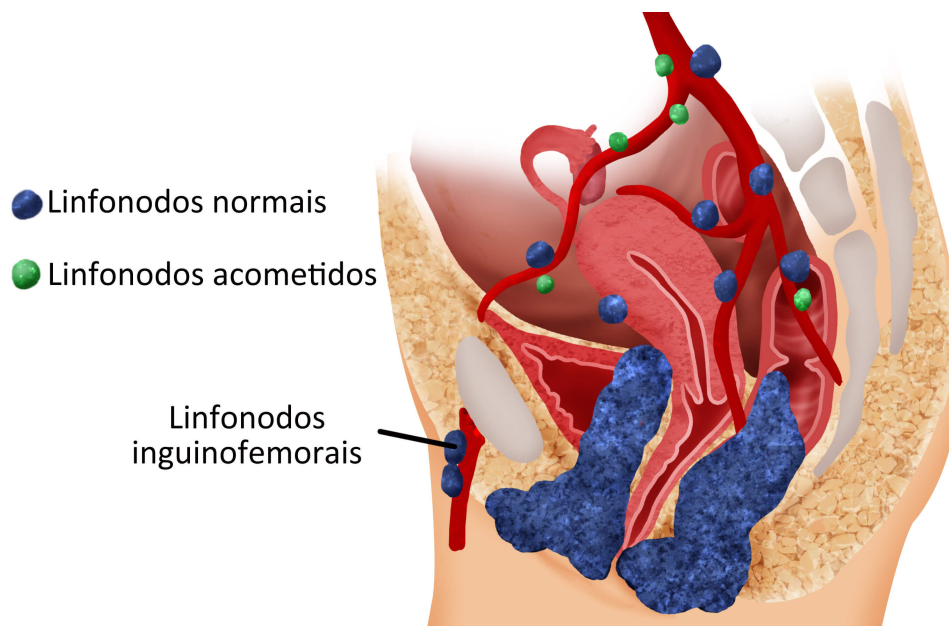
Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Figura 17.8 - III



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Figura 17.9 - IVb



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

17.7 TRATAMENTO

Antes do tratamento propriamente dito, algumas investigações devem ser feitas. Por serem as mais acometidas, as mulheres de idade mais avançada necessitam de minuciosa investigação clínica de comorbidades.

Sabe-se que a concomitância entre o câncer de vulva e o de colo é frequente, logo um exame criterioso do colo é imperativo, uma vez que a paciente com o primeiro tem maior probabilidade de apresentar o segundo, e vice-versa; entretanto, epidemiologicamente, as idades de pico de incidência dessas duas modalidades de neoplasia genital feminina são bastante diferentes. No auge da incidência do câncer de vulva, na sétima década de vida, a probabilidade de câncer de colo uterino cai para menos de 1 quinto da incidência máxima em torno da terceira e da quarta décadas. Já o câncer de vulva é uma neoplasia rara, que corresponde a

menos de 1% das neoplasias malignas da mulher e é responsável por 3 a 7% das neoplasias malignas genitais femininas, com incidência global estimada de dois casos por 100.000 mulheres/ano. Além disso, apresenta maior incidência entre mulheres ≥ 70 anos: 20 casos por 100.000 mulheres/ano, portanto 10 vezes maior nessa faixa etária. A cistoscopia, a urografia excretora, a colonoscopia e a retossigmoidoscopia estão indicadas só quando o tumor é localmente avançado e há suspeita de comprometimento desses órgãos.

No caso da neoplasia intraepitelial vulvar, o tratamento pode ser realizado por meio de cirurgia convencional, que visa excisar completamente a lesão, mantendo margem simples de 1 cm. Em alguns casos, quando as lesões são muito extensas, a vulvectomy simples está indicada. A excisão ampla a frio é o tratamento cirúrgico preferencial, pois permite a avaliação microscópica e das margens. Também se pode utilizar a ressecção com laser, técnica ambulatorial que preserva a estrutura anatômica e a função sem interferir no resultado. O uso de imiquimode creme a 5% deve ser recomendado a pacientes com a forma indiferenciada, uma vez que induz a resposta imunológica e mantém a estrutura anatômica da vulva.

O tratamento clássico do carcinoma de vulva, idealizado por Taussig em 1940 e Way em 1948, consiste na vulvectomy radical, com linfadenectomia inguinfemoral bilateral realizada mediante excisão em bloco. Essa cirurgia envolve a exérese radical de toda a vulva, monte pubiano, linfonodos inguinfemorais e, frequentemente, linfonodos pélvicos.

Dessa forma, gera-se grande perda tecidual e, conseqüentemente, um defeito que é, em geral, suturado sob tensão, acarretando altas taxas de deiscência, infecção de

sítio operatório, deformidades estéticas e funcionais e cicatrização viciosa da região genital. Por isso, o tratamento do câncer de vulva tem passado por evolução que customiza a cirurgia de acordo com a extensão da doença locorregional.

Além dessas intercorrências, outros potenciais problemas podem ser gerados pela abordagem clássica, como incontinências fecal e urinária, prolapso vaginal e supertratamento de câncer incipiente. Assim, algumas modificações foram feitas a fim de tornar o tratamento cirúrgico mais conservador e menos mutilante.

Tem-se discutido a biópsia de linfonodo-sentinela em casos selecionados, visando prevenir uma linfadenectomia inguinfemoral bilateral de rotina, e suas complicações. Dessa forma, pesquisa-se e faz-se a biópsia do linfonodo-sentinela, e, caso o resultado seja negativo, preconiza-se a vulvectomia anteriormente descrita sem linfadenectomia das cadeias inguinal e femoral. Os critérios de inclusão atualmente mais aceitos para essa conduta são: lesão única com maior diâmetro < 4 cm e ausência de linfonodos inguinais/regionais suspeitos no exame clínico.

Os linfonodos abordados no câncer de vulva são os inguinfemorais. Todavia, quando existem tumores de localização próxima ao clitóris pode-se ter chance de metástases para linfonodos intrapélvicos.

Opções cirúrgicas:

- 1. Excisão simples:** consiste na remoção da pele acometida e no tecido subcutâneo com 1 cm de margem. É indicada para lesões precursoras, como neoplasia escamosa de alto grau;
- 2. Excisão local ampliada ou profunda:** consiste na retirada da vulva em toda a sua espessura no local acometido. É indicada para lesões como os cânceres *in situ* e microinvasor;

3. Vulvectomy simples parcial: compreende a retirada da pele e do tecido subcutâneo com margem maior do que 2 cm. É indicada nos cânceres *in situ* e microinvasor;

4. Vulvectomy superficial: consiste na retirada da pele e na preservação do subcutâneo. É indicada na neoplasia escamosa de alto grau multicêntrica;

5. Vulvectomy parcial profunda: compreende a retirada da vulva em toda a sua espessura no local acometido e suas margens. Está indicada nos cânceres invasores, pequenos, unilaterais e distantes da linha média;

6. Vulvectomy total profunda: consiste na retirada de toda a vulva. Está indicada nos grandes tumores centrais.

Tratamento dos linfonodos inguinais:

1. Linfadenectomia seletiva: somente linfonodos suspeitos são retirados, ou procede-se à retirada do linfonodo-sentinela;

2. Linfadenectomia não seletiva: são retirados todos os linfonodos inguinais com maior volume;

3. Linfadenectomia inguinal: inclui todos os linfonodos ao longo do ligamento inguinal;

4. Linfadenectomia inguinofemoral total: quando há a remoção de todos os linfonodos, incluindo os femorais profundos;

5. Linfadenectomia pélvica: é realizada quando há suspeita de doença intrapélvica. As remoções também podem ser feitas de forma seletiva, não seletiva ou total.

A abordagem dos linfonodos é realizada nos tumores que invadem mais do que 1 mm de profundidade, pois estes se apresentam com maior probabilidade de acometimento linfonodal. A abordagem preconizada é a de múltiplas incisões – vulvar e inguinais separadas –, para evitar recidivas por pontes teciduais, e também por favorecer o melhor fechamento.

Como vimos, o tratamento do câncer de vulva é eminentemente cirúrgico, tendo as técnicas sofrido inúmeras modificações ao longo do tempo.

A radioterapia idealmente associada à quimioterapia tem papel importante no tratamento, podendo ser utilizadas em determinadas situações antes da cirurgia (neoadjuvante) ou após (adjuvante). Atualmente, em casos de tumores localmente avançados, prefere-se o tratamento radioterápico e o quimioterápico neoadjuvante, com a proposta de diminuir o volume tumoral e possibilitar cirurgias mais conservadoras. A radioterapia e a quimioterapia adjuvante estão indicadas nos casos apresentados a seguir, a fim de diminuir as taxas de recidivas após o tratamento cirúrgico.

17.7.1 Indicações de radioterapia e quimioterapia

1. Presença de mais de três micrometástases ou uma macrometástase (> 10 mm) linfonodal;
2. Evidência de tumor com extensão linfonodal extracapsular;
3. Margens de ressecção cirúrgica mínima (< 7 mm) ou mesmo comprometidas;
4. Tumores volumosos (> 4 cm);
5. Tumores pouco diferenciados (G3) ou com invasão linfovascular.

É comum a interrupção do tratamento devido à vulvite, cistite e retite actínicas. A possibilidade de tratamento complementar com a radioterapia, neoadjuvante ou adjuvante, e a quimioterapia neoadjuvante estimula as pesquisas e as tentativas de realização de tratamentos cirúrgicos mais conservadores, principalmente nos estágios mais avançados.

17.8 PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

O seguimento dos indivíduos tratados de câncer escamoso de vulva deve ser rigoroso. Preconizam-se retornos trimestrais nos primeiros 2 anos e semestrais até o quinto ano após o tratamento. Esse seguimento é feito em ambulatório com o exame clínico e vulvoscópico periódico.

Influenciam o prognóstico da doença a histologia do tumor, a idade da paciente, o estágio da doença, o grau histológico, o comprometimento linfonodal e as comorbidades presentes.

O câncer escamoso de vulva é uma doença prevenível, se identificada em sua fase precursora, e tratável, com melhores prognóstico e terapêutica quanto mais precoce for o seu diagnóstico.

Quadro 17.3 - Estadiamento e tratamento

Extensão da doença e estadiamento	Tratamento
Ia	Excisão local com margem – pelo menos 2 cm –, sem linfadenectomia
Ib ou II – tumor unilateral	Excisão local com margem – pelo menos 2 cm –, com linfadenectomia ipsilateral ao tumor
Ib ou II – tumor central	Excisão local com margem – pelo menos 1 a 2 cm –, com linfadenectomia bilateral
III	Vulvectomy radical com linfadenectomia inguinofemoral bilateral
IV	Quimioterapia + radioterapia paliativas e manejo das complicações locais

Qual é o principal **sintoma** do **câncer** de **vulva**?

O câncer de vulva é uma neoplasia rara, mais frequente em pacientes pós-menopausa. O principal sintoma associado à neoplasia vulvar é o prurido crônico e de longa data. O prurido com ou sem lesão associada é frequente. O diagnóstico definitivo é a biópsia do achado suspeito com anestesia local.

DOENÇAS BENIGNAS E MALIGNAS DOS OVÁRIOS

Flávia Fairbanks Lima de Oliveira Marino

Márcia Pereira de Araújo

Tiago José de Oliveira Gomes

Jader Burtet

18

O que **fazer** frente a um achado **ultrassonográfico** suspeito de **câncer** **ovariano?**

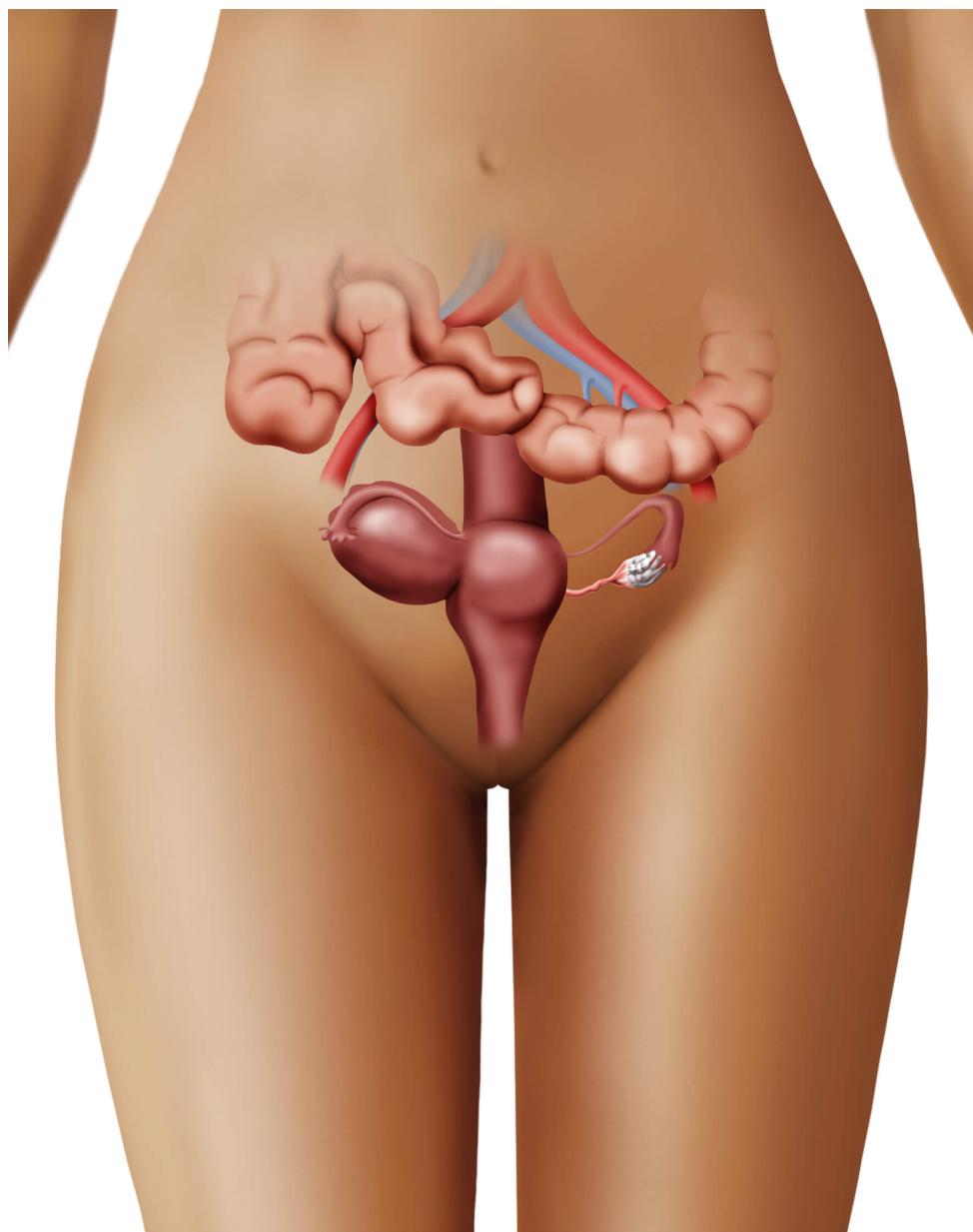
18.1 INTRODUÇÃO

O ovário pode ser sede de diversas afecções que acometem o trato reprodutor feminino, tanto benignas quanto malignas.

Entre as alterações benignas mais comuns, encontram-se as causas fisiológicas (cistos funcionais, cistos do corpo lúteo), as endocrinopatias (síndrome dos ovários policísticos, hipertecose ovariana), a endometriose ovariana (endometriomas ou implantes superficiais) e as neoplasias benignas, que serão abordadas a seguir. Entre as doenças malignas, há os diversos tipos de câncer de ovário, que, devido às próprias particularidades do órgão, costumam ser diagnosticados tardiamente, comprometendo a sobrevida das pacientes.

Para maior facilidade de abordagem, trataremos, neste capítulo, apenas das neoplasias benignas e malignas de ovário.

Figura 18.1 - Tumorações ovarianas



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

18.2 NEOPLASIAS OVARIANAS BENIGNAS

18.2.1 Cistos ovarianos

Costumam ter caráter funcional e dividem-se em cistos foliculares – por desenvolvimento do folículo ovariano no período pré-ovulatório –, cistos do corpo lúteo e teca-luteínicos. Esses cistos têm caráter cíclico e costumam apresentar redução espontânea em um ou dois ciclos. Os exames de ultrassonografia feitos de modo sequencial podem demonstrar a regressão completa das imagens císticas, a depender da fase do ciclo.

Os cistos foliculares são regulares, com conteúdo anecoico, e podem atingir até 3 cm. Os cistos do corpo lúteo têm contornos mais irregulares e surgem no período pós-ovulatório. Os cistos teca-luteínicos, por sua vez, são menos comuns; ocorrem durante a gravidez molar, são bilaterais e múltiplos, podem atingir grandes volumes – acima de 20 cm de diâmetro – e regridem espontaneamente após o esvaziamento uterino.

A conduta diante dos cistos ovarianos é expectante. Mesmo nos cistos teca-luteínicos, que atingem grandes dimensões, a conduta segue expectante. A sua regressão será espontânea após a resolução da gestação molar.

A conduta de prescrever anticoncepcionais para regressão dos cistos ovarianos funcionais não é mais recomendada, por não apresentar suporte científico.

Figura 18.2 - Ovário com cistos



18.2.2 Cisto ovariano roto

O cisto ovariano roto é uma das ocorrências mais comuns nas mulheres em idade reprodutiva. Normalmente, corresponde à ruptura, que ocorre fisiologicamente, de um cisto folicular na metade de todo o ciclo menstrual. A paciente pode queixar-se de dor em aperto, em geral bem localizada próxima à topografia do ovário correspondente. O manejo normalmente se dá com analgésicos e anti-inflamatórios, devendo-se apenas observar clinicamente a evolução e sua resolução espontânea. Em alguns casos, um cisto ovariano pode sangrar e resultar em hemoperitônio. A tomografia não é um bom exame para avaliar o cisto, mas sim para afastar outras doenças cirúrgicas. A ultrassonografia é o exame de escolha,

podendo diagnosticar tanto o cisto anexial quanto demonstrar líquido livre na cavidade. O cisto ovariano roto não é uma doença cirúrgica; na maioria das vezes, a resolução se dá sem a necessidade de procedimentos invasivos, devendo o médico apenas observar a evolução clínica da paciente, atentando para hidratação, analgesia e controle hemodinâmico. Nos casos de instabilidade hemodinâmica, seja por sinais clínicos de choque hipovolêmico ou por queda importante do hematócrito – mais de 10 pontos em relação ao exame admissional –, a conduta cirúrgica está indicada. Quando prontamente disponível, deve-se preferir a via laparoscópica, estando a via laparotômica reservada para os casos em que não se dispõe de equipamento de laparoscopia ou pela falta de experiência da equipe com videolaparoscopia. O procedimento indicado consiste em cistectomia – remoção da cápsula do cisto – e lavagem da cavidade; na maioria das vezes, não é necessária a alocação de drenos no pós-operatório. A ooforectomia é conduta de exceção, reservada nas situações em que não é possível controlar o sangramento com procedimento menos agressivo.

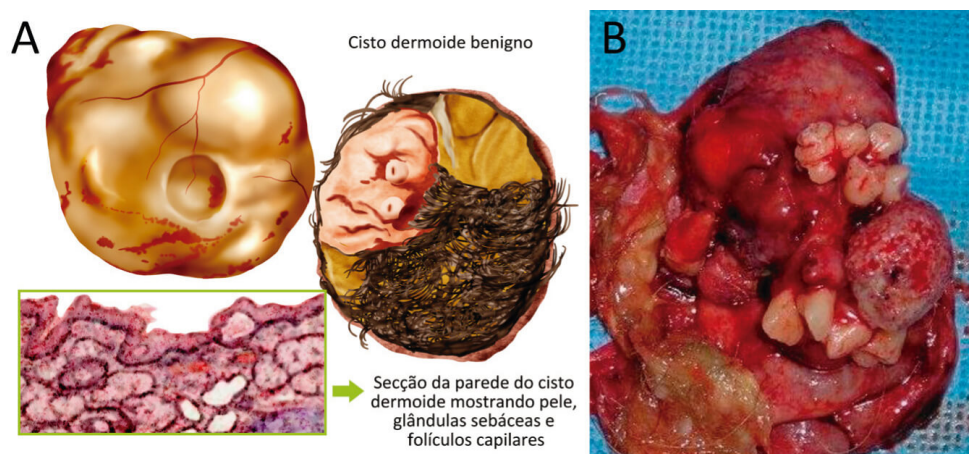
18.2.3 Cistoadenomas

Podem ser serosos e mucinosos e cistos dermóides. O que difere as três categorias é que os cistoadenomas serosos e mucinosos costumam ter conteúdo líquido e límpido, enquanto os cistos dermóides, também chamados teratomas maduros, têm pelos e tecidos: gordura, ossos, dentes e sebo, tornando seus conteúdos espessos e mais refringentes. Os teratomas são tumores de diferenciação ectodérmica. Todos eles são benignos.

Não há estudo conclusivo para afirmar que os cistos ovarianos benignos são mais comuns em jovens; o que acontece, na

realidade, é que o tumor maligno de ovário ocorre na grande parte das vezes em mulheres mais velhas (pós-menopausa), e, portanto, o achado de cisto simples em mulher jovem tem grande probabilidade de corresponder à doença benigna.

Figura 18.3 - (A) Cistos dermoides ou teratomas maduros e (B) cisto dermoide pós-ooforectomia – observar os pelos e estruturas dentárias



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

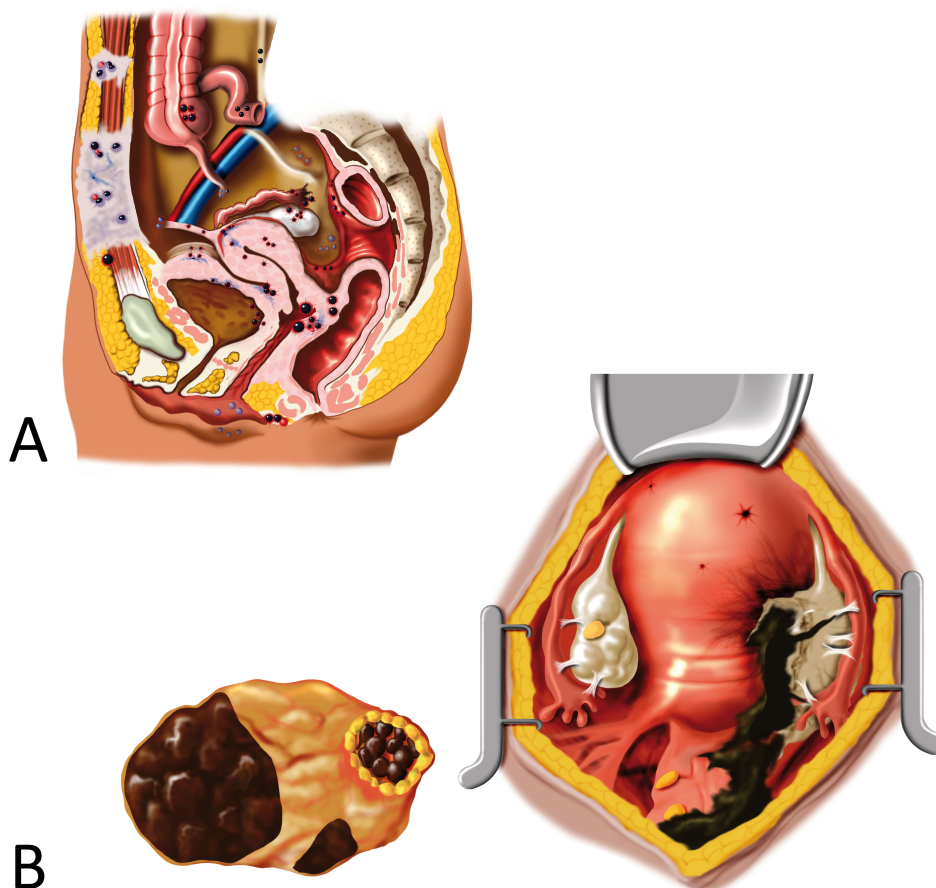
A conduta nos cistos dermoides é a exérese cirúrgica. Como o diagnóstico só pode ser obtido após a retirada completa da lesão, recomenda-se a sua exérese.

18.2.4 Endometriomas ovarianos

Correspondem à endometriose na forma de cistos, com conteúdo espesso e cor achocolatada, que se localizam na parte interior do parênquima ovariano. Os endometriomas de 4 cm ou mais devem ser tratados cirurgicamente, e, atualmente, a retirada da cápsula que os envolve – cistectomia – parece ter papel significativo na prevenção de recidivas. Os endometriomas menores de 4 cm podem ser acompanhados com ultrassonografia. Assim como o

adenocarcinoma de ovário, a endometriose pode elevar o CA-125.

Figura 18.4 - (A) Endometriose no septo retovaginal e na área posterior do fórnice e (B) endometriose pélvica difusa, com ruptura de cisto endometrial



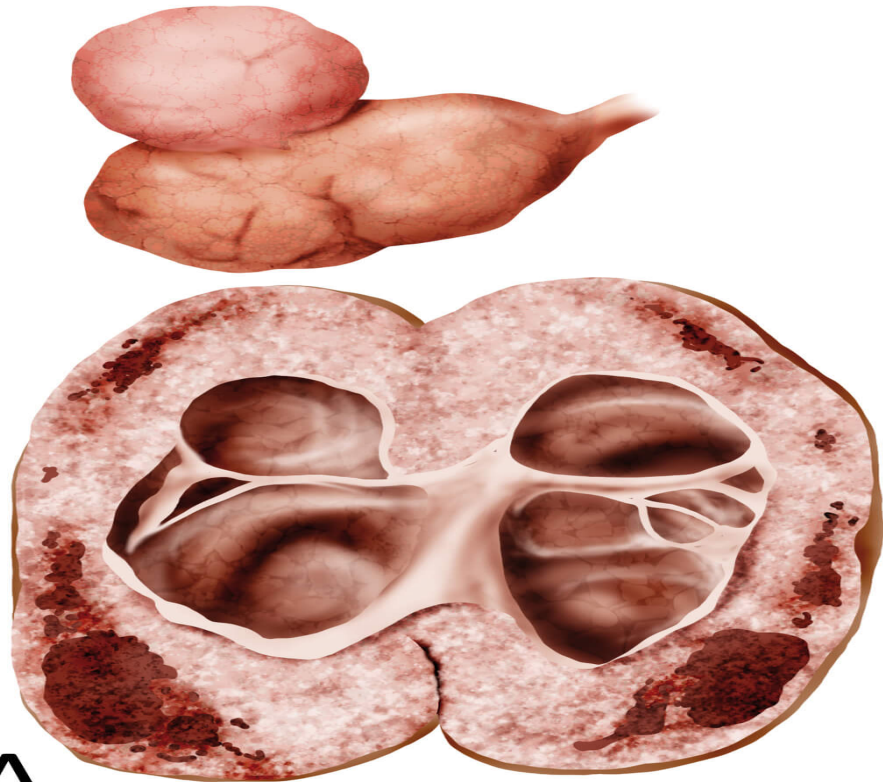
Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

18.2.5 Fibromas

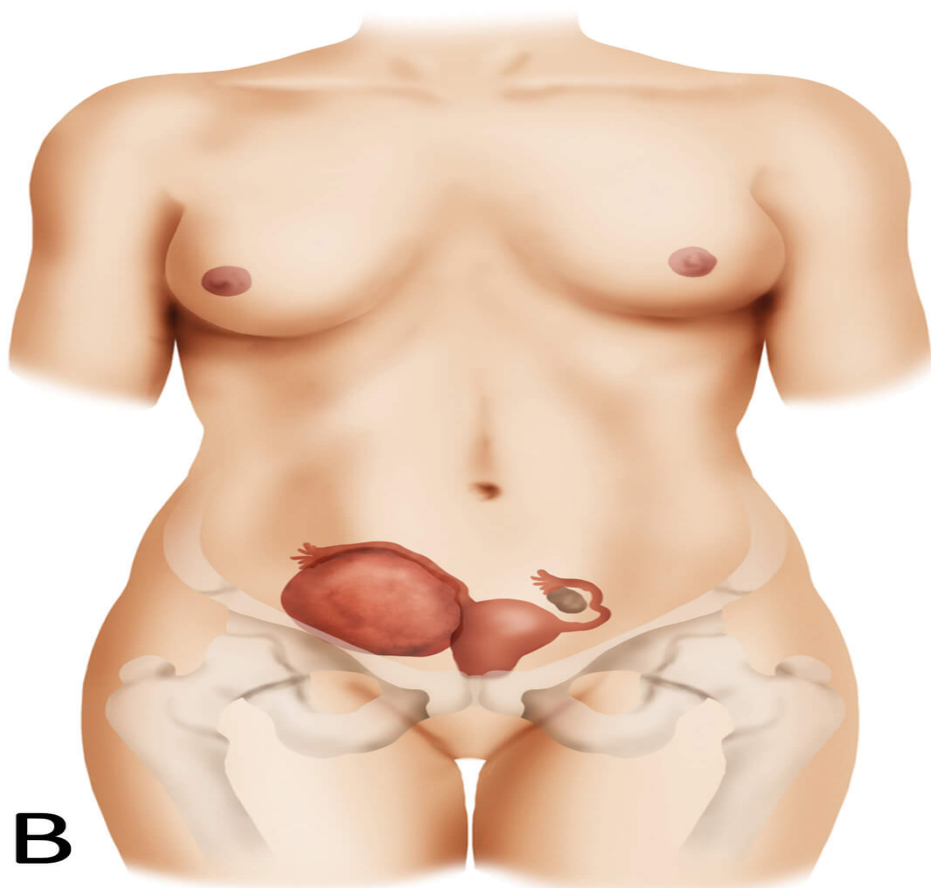
São tumores derivados do tecido conjuntivo. Algumas mulheres podem apresentar associação do fibroma à ascite e ao hidrotórax – derrame pleural –, tríade conhecida como síndrome de Meigs.

A síndrome de Meigs é composta de tumor de ovário – fibroma –, ascite e derrame pleural. Com o tratamento do tumor, os outros dois achados regridem.

Figura 18.5 - (A) Fibroma com degeneração cística hemorrágica e (B) síndrome de Meigs composta por fibroma, ascite e derrame pleural



A



B

Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Os fibromas podem adquirir grandes dimensões. Eles também são tumores ovarianos benignos.

18.2.6 Torção ovariana

A torção ovariana é uma emergência ginecológica comum em mulheres em idade reprodutiva. O pico de incidência ocorre entre 20 e 35 anos. A fisiopatologia corresponde à rotação do ovário em torno do ligamento infundíbulo pélvico ou suspensor do ovário – onde passam a artéria e a veia ovariana. Inicialmente, ocorre o colapamento do sistema venoso – a veia tem parede mais facilmente colabável em comparação com a artéria –, resultando em ingurgitamento ovariano do sangue proveniente da artéria ovariana. Após algum tempo, esse acúmulo de sangue retrogradamente resulta em compressão arterial e obstrução ao fluxo sanguíneo, ocasionando isquemia. O quadro clínico mais comum é a apresentação com dor pélvica súbita em topografia anexial. Esse sintoma pode ser acompanhado por náuseas, vômitos e, raramente, sangramento genital. O diagnóstico pode ser rapidamente elucidado com ultrassonografia, a qual deverá mostrar um ovário ingurgitado, edemaciado em relação ao ovário normal, muitas vezes com massa anexial. A confirmação se dá por Doppler, que demonstra ausência de fluxo arterial e venoso. O principal fator de risco é a presença de massa anexial maior do que 5 cm, favorecendo a rotação ovariana e torção. A conduta é sempre cirúrgica, devendo-se sempre tentar a distorção associada à fixação ovariana (ooforopexia) local para prevenir nova torção. Em casos de ovário já necrótico e sem perspectiva de preservação de função, recomenda-se a ooforectomia unilateral. Apesar de ser uma emergência

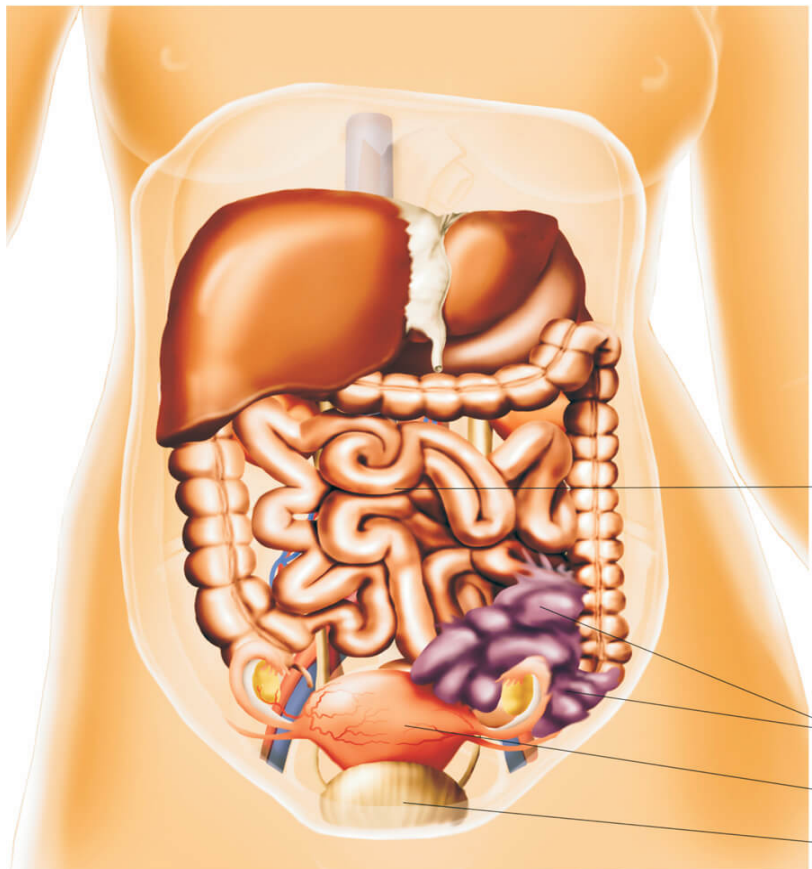
relativamente comum, as torções testiculares costumam ser mais frequentes do que as ovarianas.

18.3 NEOPLASIAS OVARIANAS MALIGNAS

Os tumores malignos nos ovários podem ser divididos em:

1. De baixo potencial de malignidade – ou *borderline*;
2. Tumores malignos (carcinomas) propriamente ditos.

Figura 18.6 - Crescimento de tumor ovariano

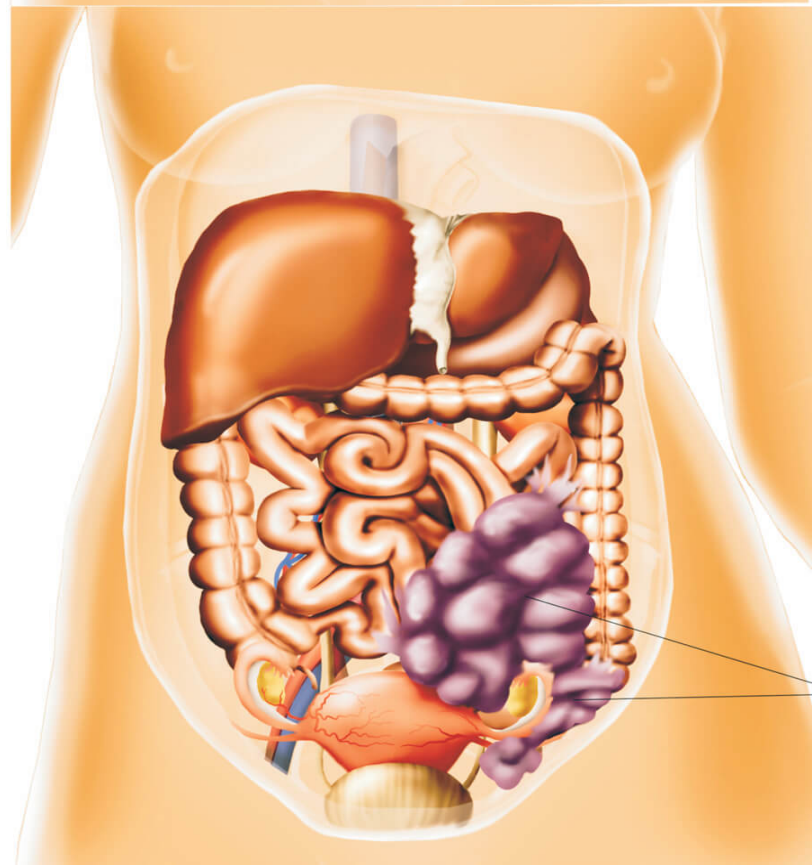


Intestino delgado

Tumor

Útero

Bexiga



Tumor

Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

18.3.1 Classificação das neoplasias de ovário

Os tumores ovarianos são classificados de acordo com o tipo de células que os compõem:

18.3.1.1 Tumores epiteliais – derivados do epitélio celômico

1. Serosos;
2. Mucinosos;
3. Células claras;
4. Endometrióide;
5. Células de Brenner.

18.3.1.2 Tumores dos cordões sexuais e estroma gonadal

1. Tumor de célula da granulosa;
2. Tecoma;
3. Tumor de células de Leydig-Sertoli;
4. Androblastomas.

18.3.1.3 Tumores de células germinativas

1. Disgerminoma;
2. Tumor de seio endodérmico;
3. Carcinoma embrionário;
4. Coriocarcinoma;
5. Poliembrioma;
6. Teratoma:
 - a) Imaturo;
 - b) Maduro – tumor dermoide.
7. Tumor carcinoide;
8. *Struma ovarii*;
9. Formas mistas;

10. Tumores compostos de células germinativas e estromais:
- Gonadoblastoma;
 - Tumores mistos.

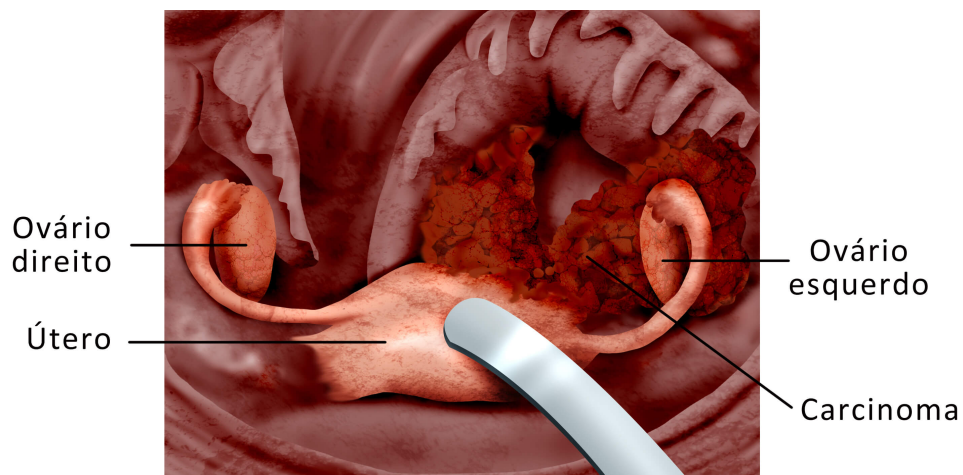
18.3.1.4 Neoplasias derivadas do mesênquima não específico

- Fibroma;
- Linfoma;
- Sarcoma.

18.3.1.5 Neoplasias metastáticas

- Do trato gastrintestinal – Krukenberg;
- Mama;
- Endométrio;
- Linfoma.

Figura 18.7 - Câncer ovariano disseminado



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

18.3.2 Tumores de baixo potencial maligno ou tumores proliferativos atípicos de ovário

Costumam ter evolução mais próxima da dos tumores benignos. Também podem ser chamados de tumores *borderline*. Reconheceu-se, também, que não se trata de estágio inicial dos tumores malignos, e, por outro lado, têm a mesma origem proliferativa dos outros tumores que acometem tanto o ovário quanto o peritônio.

No ovário, de acordo com o tipo de tecido a que mais se assemelham, recebem denominações distintas. Quando assumem características de endotélio similares ao revestimento das tubas, são chamados serosos; similares ao endométrio, endometrioides; similares ao epitélio endocervical, mucinosos; há, ainda, os similares às células transicionais da bexiga, chamados de tumores de Brenner, e os similares às células endometriais na gestação, chamados tumores de células claras.

Os tipos mais frequentes são, em concordância com os tumores tipicamente benignos e malignos, os serosos e os mucinosos. Os serosos podem ser bilaterais, mas costumam atingir dimensões inferiores às dos mucinosos, que são os de maior volume. Os tumores endometrioides são outra variante mais rara, assim como os tumores proliferativos atípicos de células claras e os de Brenner – tumor de células transicionais.

Do ponto de vista epidemiológico, atingem a mesma faixa etária da população que os tumores malignos – quinta década, em média –, também têm menor incidência entre as mulheres que foram usuárias de contraceptivos orais e podem apresentar-se na forma totalmente assintomática ou com sintomas como dismenorreia, alterações menstruais, dor e/ou aumento do volume abdominal.

A suspeita ocorre pela ultrassonografia transvaginal, que, em geral, mostra imagem típica de tumoração sólido-cística com septos espessos, normalmente maiores do que 1 mm; o CA-125 costuma estar normal – até 35 UI/mL.

O tratamento, de acordo com a FIGO, para pacientes sem desejo reprodutivo, é a histerectomia total abdominal com salpingooforectomia bilateral, eventualmente acompanhada de apendicectomia, quando se trata da variante mucinosa intestinal. Nos casos de mulheres jovens com tumores estágio Ia, pode-se optar pela anexectomia unilateral. Além disso, sugere-se a cirurgia radical após a paciente ter completado sua prole. Não é necessária a abordagem linfonodal nos tumores ovarianos do tipo *borderline*.

Tipos de tumor de ovário:

1. O cistoadenoma seroso apresenta endotélio semelhante ao da tuba uterina;
2. Os tumores serosos são os mais frequentes;
3. O tumor de células transitórias é chamado de tumor de Brenner;
4. Os tumores mucinosos são os de maior volume;
5. Os fibromas estão relacionados à síndrome de Meigs – ascite, hidrotórax e fibroma;
6. Tumores de baixo potencial de malignidade restritos a um ovário podem ser tratados com anexectomia unilateral, caso a paciente seja jovem e deseje engravidar, e, com a prole constituída, a cirurgia completa deve ser cogitada.

18.3.3 Câncer de ovário

O câncer de ovário não é um tumor agressivo do ponto de vista biológico. A sua alta letalidade ocorre porque o quadro clínico tende a ser silencioso, e a doença acaba sendo diagnosticada em estágios avançados.

Os tumores malignos de ovário representam grande desafio à prática médica atual, devido ao estado avançado em que a maioria das pacientes é diagnosticada – geralmente estágio III ou IV.

A sintomatologia no início da doença é escassa, muitas vezes com dispepsia, empachamento, aumento do volume abdominal, dores pélvicas acíclicas inespecíficas. É por essa razão que tem as mais altas taxas de mortalidade verificadas entre as neoplasias ginecológicas.

Entre os diferentes tipos histológicos que compõem o quadro das neoplasias malignas ovarianas, os tumores epiteliais representam cerca de 80%, sendo a variante serosa a mais habitual.

Os métodos diagnósticos atualmente disponíveis são pouco sensíveis e específicos; o exame clínico completo da pelve ainda parece ser o mais útil em termos de suspeita de tumoração anexial; de modo que, independentemente da idade, qualquer aumento de volume ovariano deve ser investigado criteriosamente, e toda tumoração do ovário, considerada suspeita para neoplasia.

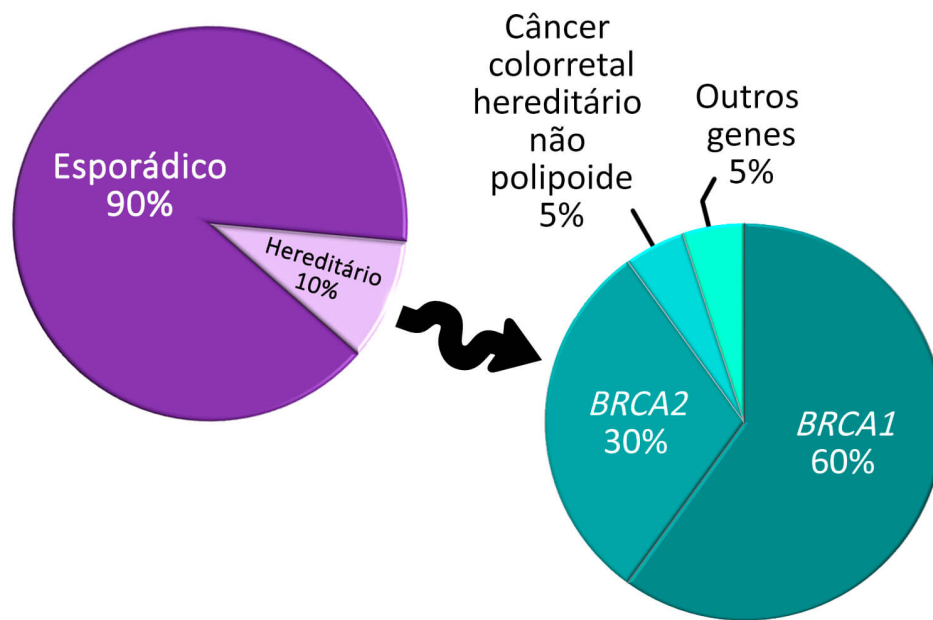
No Brasil, o câncer de ovário é o oitavo câncer em prevalência no sexo feminino; os cânceres de colo uterino, pele, mama,

intestino, estômago, corpo uterino e boca são os mais comuns. Sua incidência está relacionada a melhores condições socioeconômicas da população. Em países desenvolvidos, exceto o Japão, a incidência é de três a sete vezes maior do que nos países em desenvolvimento.

Os fatores de risco absolutos ainda não estão totalmente estabelecidos, mas, atualmente, alguns fatores são considerados:

1. Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*;
2. Mutações em outros genes;
3. Tumores ovarianos associados ao câncer colorretal hereditário não polipoide;
4. História familiar;
5. Raça branca;
6. Maior nível socioeconômico e de desenvolvimento;
7. Menarca precoce e menopausa tardia;
8. Nuliparidade;
9. Endometriose: portadoras da doença têm risco aumentado em duas a três vezes.

Figura 18.8 - Causas e porcentagens do câncer de ovário



Fonte: Elaborado pelos autores.

Os fatores de proteção também são bem reconhecidos. Mulheres que usaram anovulatórios têm diminuição da ocorrência da doença. O anticoncepcional hormonal oral diminui em até 50% o risco relativo para carcinomas epiteliais de ovário.

A gestação também é considerada um fator de proteção para o câncer de ovário. A anovulação crônica nas portadoras da síndrome dos ovários policísticos também é considerada um fator de proteção.

18.3.4 Classificação dos tumores epiteliais

Os carcinomas ovarianos podem ser classificados de acordo com a sua origem.

18.3.4.1 Cistoadenocarcinoma seroso

É um tumor cujo comportamento celular é a diferenciação em células semelhantes às que revestem a luz das tubas uterinas. É o tumor mais comum – 40% dos epiteliais –, e a faixa etária predominante vai dos 40 aos 60 anos; em metade dos casos, pode ser bilateral. Costuma elevar o marcador sérico CA-125.

18.3.4.2 Cistoadenocarcinoma mucinoso

As células tumorais costumam diferenciar-se em epitélio semelhante ao canal endocervical. Corresponde a cerca de 15 a 20% dos carcinomas primários de ovário. Tem a característica de atingir os maiores volumes, e as células semelhantes ao epitélio glandular endocervical começam a produzir muco. Isso o torna preenchido por conteúdo viscoso amarelado, de aspecto gelatinoso. Como todos os tumores mucinosos, pode apresentar, como complicação da sua ruptura, o pseudomixoma peritoneal, situação em que a cavidade abdominal se encontra preenchida pelo material amarelo gelatinoso – mucina – já descrito.

A ruptura dos tumores apendiculares também pode levar a pseudomixoma peritoneal.

Os cistoadenocarcinomas mucinosos, tradicionalmente, não costumam elevar o CA-125. Pacientes com tumores grandes, mesmo com cápsula rota, podem apresentar níveis normais do CA-125. Paralelamente, o cistoadenocarcinoma mucinoso pode provocar aumento do antígeno carcinoembrionário (CEA) e do CA-19-9.

18.3.4.3 Cistoadenocarcinoma endometriode

É o câncer em que o epitélio se assemelha ao de revestimento da cavidade endometrial. Corresponde a 15% dos carcinomas primários de ovário e tem aspecto macroscópico semelhante ao do endometrioma ovariano.

18.3.4.4 Outros tipos

Podemos destacar outros tipos de carcinomas ovarianos: tumor mesodérmico misto, carcinoma de células claras e tumor de Brenner – células transicionais.

18.3.5 Diagnóstico

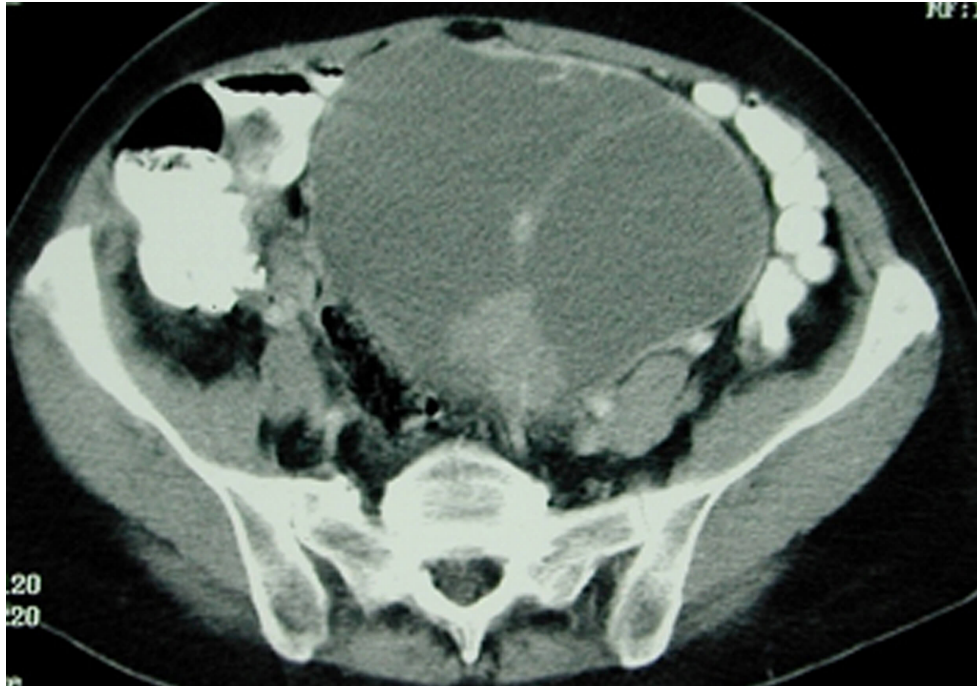
O início do processo patológico é silencioso, assintomático ou com sintomas leves, que não sugerem tratar-se de neoplasia maligna. A doença progride com maior ou menor velocidade, e, com isso, surgem os sintomas de aumento do volume abdominal, dispepsia, flatulência, eructações e azia, associados a emagrecimento, inapetência e fraqueza. A ascite instala-se quando já existe avanço maior do processo, e, tardiamente, a paciente torna-se caquética.

Figura 18.9 - Ovário com tumor



Devido aos bons resultados obtidos quando o tumor é tratado ainda em estágio inicial, aceita-se, como premissa, que o diagnóstico precoce seja a única ferramenta de que dispomos para combater a doença. Armas de prevenção primária são desconhecidas; logo, é na prevenção secundária que reside a grande oportunidade de cura.

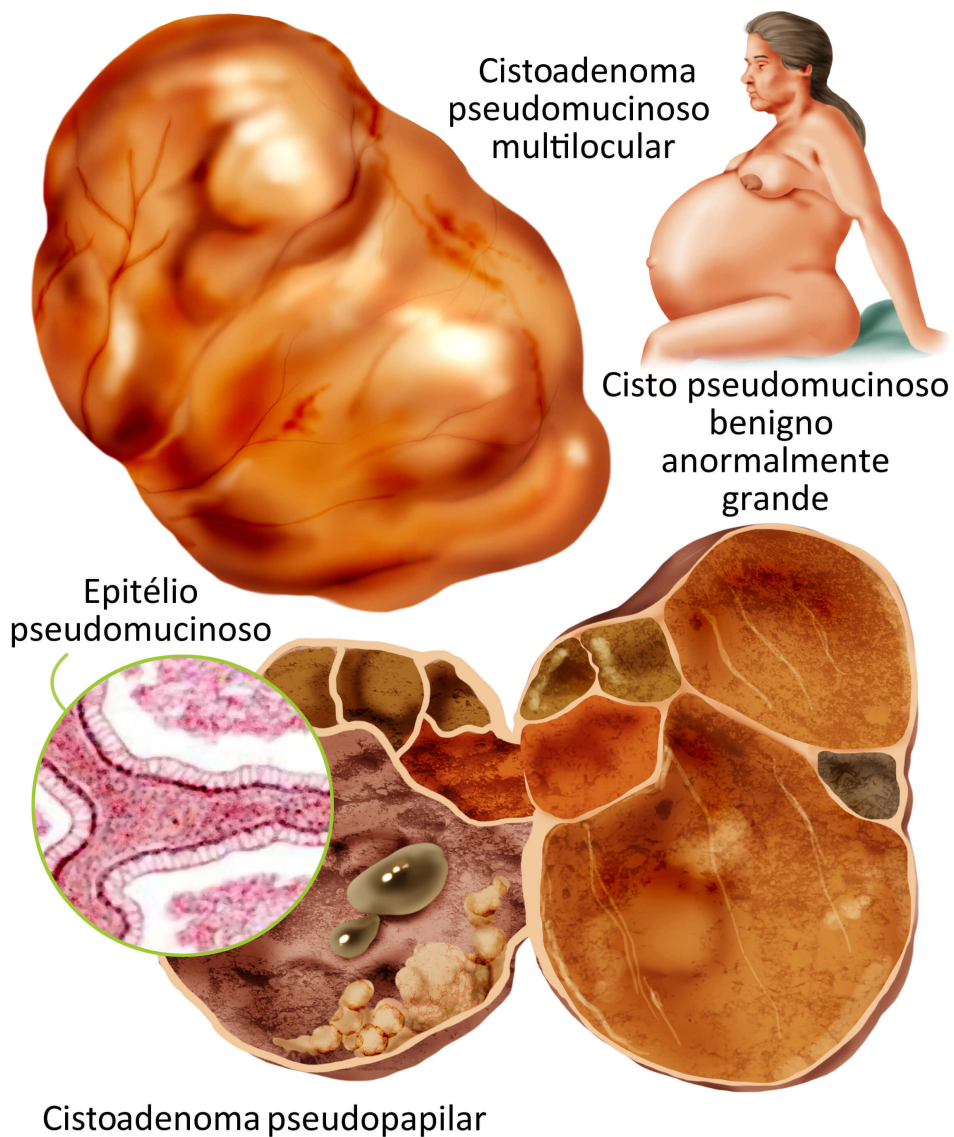
Figura 18.10 - Tomografia que evidencia massa tumoral ovariana



Na suspeita de neoplasia ovariana, indica-se a ultrassonografia como método de diagnóstico de tumores anexiais, principalmente pela via transvaginal, devido à maior proximidade do transdutor com o órgão em questão, o que permite visualização mais detalhada dos ovários. Infelizmente, a especificidade do método para diagnosticar neoplasia como maligna não é ideal; melhora um pouco quando associada à dopplervelocimetria, que permite ver vasos neoformados, com baixo índice de resistência e desarranjo arquitetural, estimulados pelos fatores angiogênicos que acompanham os tumores malignos.

Devido à baixa eficácia da ultrassonografia transvaginal como método de rastreamento, o Ministério da Saúde não recomenda sua realização rotineira. Logo, o câncer de ovário não deve ser rastreado do ponto de vista populacional.

Figura 18.11 - Cisto pseudomucinoso benigno excepcionalmente volumoso



Fonte: Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Quanto aos marcadores tumorais, o mais utilizado é o CA-125. Entre as pacientes com câncer de ovário, encontra-se elevado em mais de 80% dos casos.

Porém, assim como a ultrassonografia, o CA-125 não pode ser considerado o método ideal de rastreamento, pois está elevado em condições benignas – endometriose, adenomiose, doença inflamatória pélvica aguda e mioma, por exemplo – e não se altera em todas as pacientes com câncer de ovário.

Ainda hoje o diagnóstico de confirmação desse câncer ocorre na própria cirurgia, que também permite o estadiamento da doença. Não há como biopsiar tumores ovarianos pelo risco de disseminação da doença. A perfuração do tumor pela agulha de biópsia leva células para a superfície peritoneal e altera o estadiamento da paciente. Portanto, a realização de biópsia ovariana, mesmo que por radiologia intervencionista, é considerada uma conduta equivocada e com potencial dano para a paciente.

Diagnóstico:

1. Sintomatologia precoce pobre;
2. Quando em estágio avançado:
 - a) Aumento do volume abdominal;
 - b) Fraqueza;
 - c) Inapetência;
 - d) Emagrecimento;
 - e) Ascite.
3. Câncer ovariano à ultrassonografia transvaginal com *Doppler* e CA-125;
4. Realizado apenas com cirurgia;
5. Sinais de suspeita de malignidade à ultrassonografia transvaginal com *Doppler*.

- a) Massa cística ≥ 8 cm;
- b) Massa sólida;
- c) Multiloculação;
- d) Septos;
- e) Vegetações na cápsula interna;
- f) Papilas;
- g) Cápsula espessa.

18.3.6 Estadiamento

Quadro 18.1 - Estadiamento atual, estabelecido pela International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO (2018)

I	Tumor limitado aos ovários
Ia	Tumor limitado a um ovário, sem ascite, e cápsula íntegra sem tumor
Ib	Tumor limitado a ambos os ovários, sem ascite, e cápsulas íntegras sem tumor
Ic1	Tumor limitado a um ou ambos os ovários, com cápsula rota no momento da cirurgia
Ic2	Tumor limitado a um ou ambos os ovários, com cápsula rota antes da cirurgia
Ic3	Citologia peritoneal ou líquido de ascite positivos para neoplasia
II	Tumor envolvendo um ou ambos os ovários, com extensão para a pelve
IIa	Envolvimento de útero ou tubas
IIb	Envolvimento de outros tecidos pélvicos intraperitoneais
IIIa	Metástases para linfonodos retroperitoneais
IIIb	Implantes tumorais na parede posterior do abdome menores do que 2 cm
IIIc	Implantes tumorais na parede posterior do abdome com 2 cm ou mais
IV	Metástases a distância

Figura 18.12 - Massa ovariana

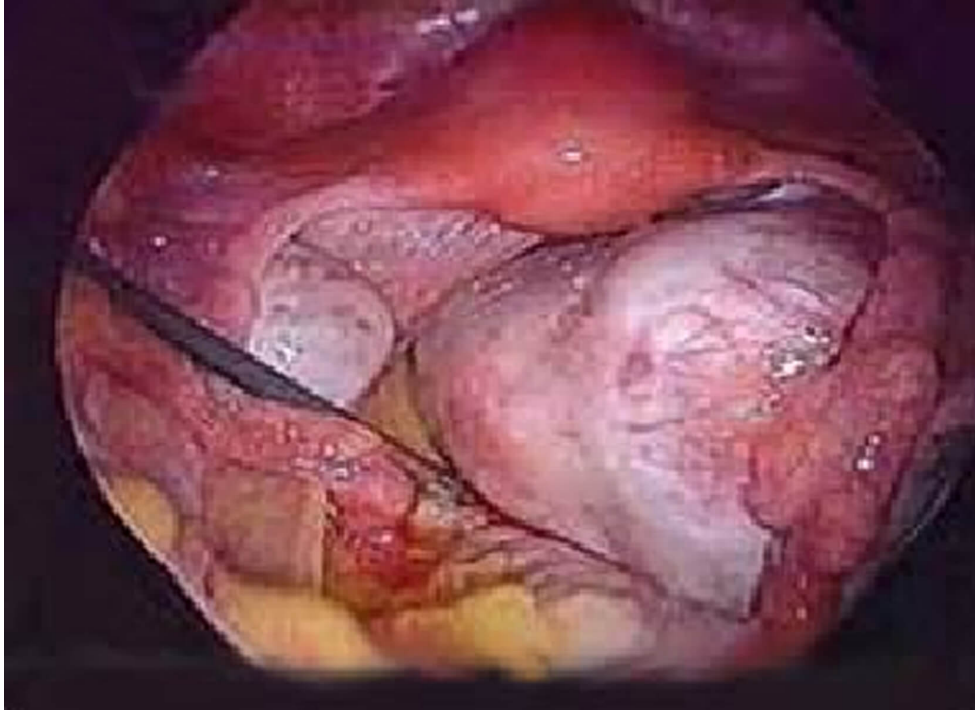
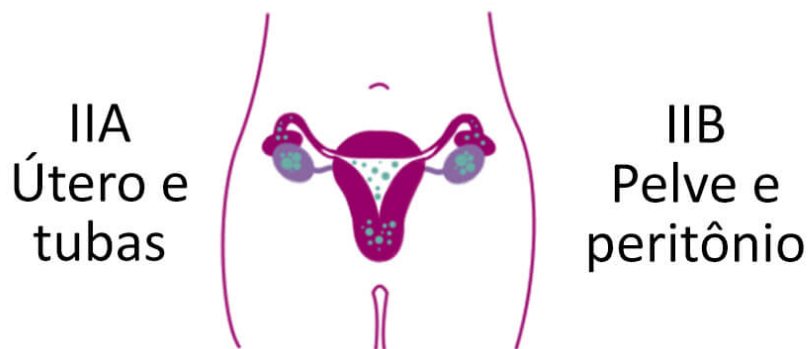


Figura 18.13 - Estadiamento do tumor ovariano



18.3.7 Tratamento

A cirurgia constitui o recurso terapêutico mais importante, principalmente quando se consegue aplicar o princípio da citorredução completa, que consiste em deixar a menor

massa tumoral possível, idealmente sem doença macroscópica visível. O objetivo é que reste, no máximo, 1 cm de tumor para que se possam aplicar, posteriormente, os tratamentos adjuvantes, como quimioterapia e radioterapia.

Do ponto de vista terapêutico, é melhor que restem múltiplos focos de doença macroscópica menores do que 1 cm do que um único foco macroscópico maior de 1 cm.

A cirurgia inclui a histerectomia total abdominal com salpingooforectomia bilateral, omentectomia e linfadenectomia pélvica e para-aórtica, além da pesquisa de células neoplásicas em líquido ascítico ou, se a ascite estiver ausente, pesquisa no lavado peritoneal – coloca-se soro fisiológico na cavidade e recupera-se uma amostra na qual se faz a pesquisa. Procede-se, também, à biópsia múltipla do peritônio pélvico, goteiras parietocólicas e diafragma.

O câncer de ovário dissemina-se por contiguidade, pela via linfática e pelo implante de células que ficaram sobrenadando no líquido ascítico ou que se mobilizaram com os movimentos respiratórios ou peristálticos. Por esse motivo, realiza-se também a linfadenectomia pélvica e para-aórtica.

Melhores resultados são obtidos quanto menores forem as massas tumorais a serem abordadas, o que reforça o princípio da citorredução.

A quimioterapia também tem papel fundamental no tratamento adjuvante. Diversas drogas são empregadas: agentes alquilantes, drogas do grupo da cisplatina,

antraciclina, metotrexato, fluoruracila. Alguns esquemas bastante utilizados são cisplatina + ciclofosfamida ou cisplatina + doxorubicina + ciclofosfamida. Este último tem maior toxicidade e não muda o prognóstico em termos de intervalo livre de doença e sobrevida.

Nas pacientes com tumor restrito a um ovário com cápsula íntegra (estádio Ia), pode-se lançar mão da salpingo-ooforectomia unilateral, somente do anexo comprometido, e orientar a paciente a gestar. Após a gestação, a cirurgia deverá ser completada. Estudos mostraram que quando a cirurgia foi completada após a gestação, não houve diferença com relação ao prognóstico.

18.4 OUTROS TIPOS DE TUMORES OVARIANOS NÃO EPITELIAIS

18.4.1 Tumores dos cordões sexuais

18.4.1.1 Estromas

Cinco por cento de todos os tumores ovarianos são neoplasias com potencial esteroidogênico.

18.4.1.2 Tumores de células da granulosa

De 1 a 3% das neoplasias ovarianas acometem, principalmente, a menopausa e a pós-menopausa. Têm atividade hormonal com produção estrogênica ou androgênica, logo seu quadro clínico varia conforme a faixa etária acometida, desde pseudopuberdade precoce isossexual, disfunção menstrual ou sangramento genital pós-

menopausa, hiperplasia endometrial, hirsutismo e virilização.

18.4.1.3 Tecomas

Um por cento dos tumores ovarianos, normalmente, é benigno.

18.4.1.4 Androblastomas

Tumores de células de Leydig-Sertoli:

- 1. Células de Sertoli do ovário:** com a função de sustentação, podem produzir pequenas quantidades de estrogênios;
- 2. Células de Leydig:** têm grande capacidade de produção de androgênios no ovário normal em desenvolvimento.

Tais grupamentos celulares são substituídos pelos folículos primordiais, mas pode haver resquícios dessas células, e, então, desenvolvem-se as neoplasias. São tumores raros, com comportamento benigno ou maligno, e podem ser bilaterais.

18.4.2 Tumores de células germinativas

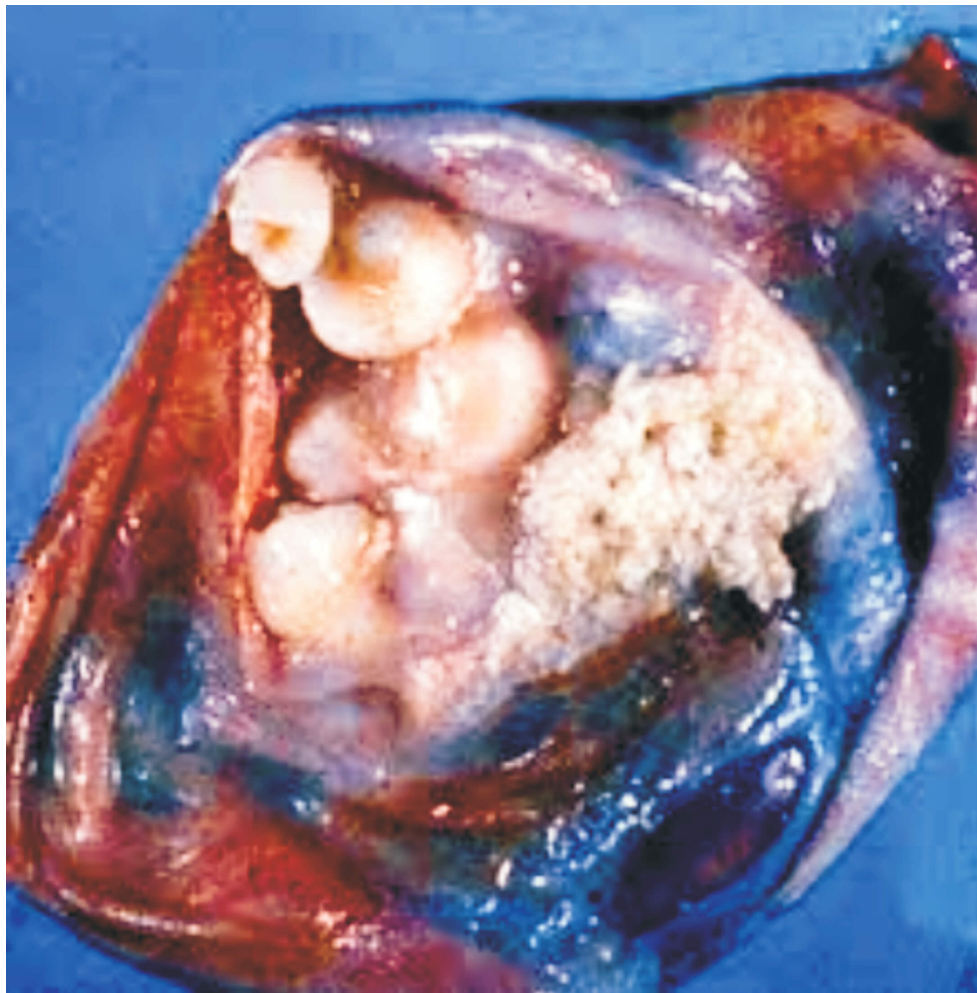
Correspondem aos tumores oriundos das células germinativas da gônada embrionária. Representam 20% de todos os tumores ovarianos, costumeiramente acometem mulheres jovens, portanto seu tratamento dependerá do risco de recidiva, do tipo histológico e do desejo reprodutivo.

18.4.2.1 Teratoma maduro

É o tumor mais comum das mulheres jovens – 40% de todos os tumores ovarianos dessa faixa etária. Também é

denominado cisto dermoide, além de ser o tipo histológico mais frequente na infância, na adolescência e na gravidez. Como já abordado, seu comportamento é benigno, e, em seu interior, podemos identificar restos de cabelo, ossos, dentes, cartilagens e outros tecidos.

Figura 18.14 - Teratoma maduro



18.4.2.2 Disgerminoma

Figura 18.15 - Disgerminoma



Acomete, principalmente, a faixa etária entre 12 e 22 anos. Eventualmente, pode se desenvolver nas gônadas disgenéticas dos indivíduos com distúrbios do desenvolvimento sexual, tornando-se necessária a realização do cariótipo. Pode-se tentar a cirurgia conservadora em mulheres jovens cujo estadiamento seja feito durante o procedimento. Após a prole estar completa, devem ser submetidas à cirurgia radical. Nos estádios mais avançados, a cirurgia radical já estará indicada, independentemente da idade ou da paridade.

O disgerminoma pode alterar os marcadores alfafetoproteína e DHL – comumente alterados também nos tumores testiculares. Além disso, é o único tumor ovariano que é radiosensível. Portanto, além da quimioterapia, lança-se mão da radioterapia nesses casos.

18.4.2.3 Tumor do seio endodérmico

Trata-se do segundo tumor maligno com incidência em crianças, adolescentes e mulheres jovens, representando de 1 a 2% dos tumores ovarianos. As células neoplásicas

assemelham-se a estruturas precoces do embrião, como vesícula vitelínica. Pode estar associado a outros tumores germinativos (teratomas, coriocarcinomas) e é marcado por níveis elevados de alfafetoproteína e, infelizmente, alta letalidade. A quimioterapia pós-operatória é obrigatória por 12 a 18 meses.

18.4.2.4 Teratoma imaturo

É o terceiro tumor maligno mais comum em jovens e representa 1% dos tumores ovarianos, composto de estruturas imaturas derivadas dos três folhetos germinativos – ectoderma, mesoderma, endoderma. O prognóstico é determinado pela quantidade de elementos neurais imaturos. Também tem alta letalidade, o que torna obrigatória a associação de cirurgia e quimioterapia.

18.4.2.5 Tumores altamente especializados

O *Struma ovarii* é uma neoplasia constituída totalmente ou em grande parte por tecido tireoidiano, e acomete a quarta e a quinta décadas de vida, podendo ser assintomática ou com sintomas tireotóxicos em 25% dos casos.

18.4.2.6 Tumor carcinoide

Tem a capacidade de sintetizar a serotonina; logo, o quadro clínico típico, quando presente, é a síndrome carcinoide – rubor facial fugaz, diarreia, broncoespasmo, alterações cardiovasculares.

18.4.2.7 Fibroma

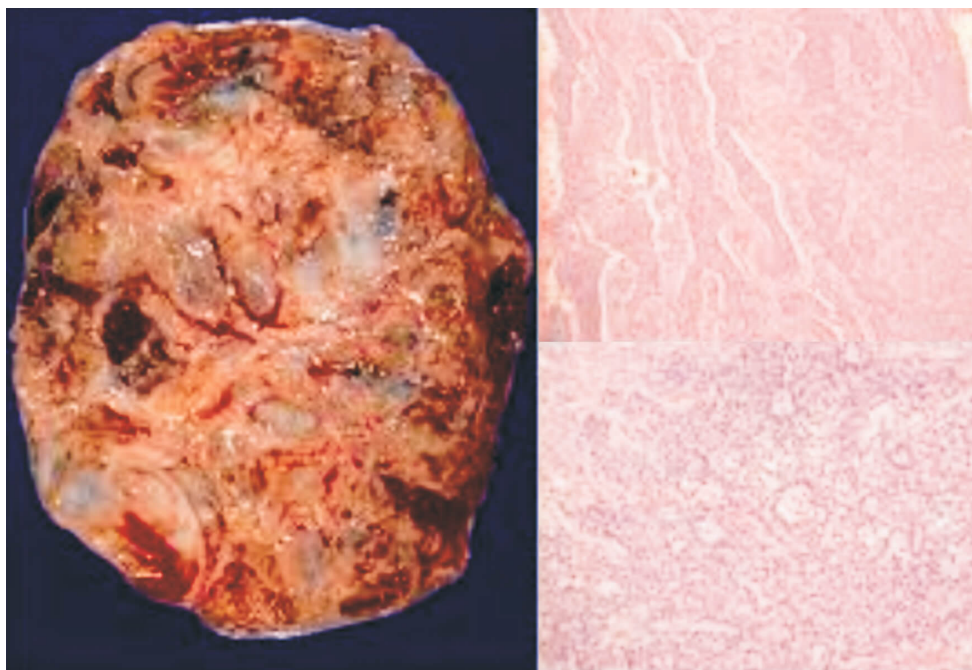
Figura 18.16 - Fibroma



Representa de 1,5 a 6% dos tumores ovarianos benignos, acometendo, principalmente, a faixa dos 30 aos 50 anos. Tem sintomatologia inespecífica ou é assintomático quando pequeno; quando maior do que 6 cm, pode associar-se à ascite e ao derrame pleural, constituindo a síndrome de Meigs.

18.4.2.8 Metástases de ovário

Figura 18.17 - Metástase de ovário



Normalmente, são secundárias às neoplasias de mama ou de trato gastrointestinal. Um tumor que se destaca é o de Krukenberg, identificado por células “em anel de sinete”, com característica mucossecretora. Costuma ser a metástase ovariana de tumores malignos do trato gastrointestinal que se disseminaram por implantes da descamação das células neoplásicas. Frequentemente, o tumor primário é o de estômago. Acomete mulheres na quarta e quinta décadas de vida, tem quadro clínico inespecífico e é, na maioria das vezes, bilateral, devendo ser sempre tratado cirurgicamente com exérese do tumor primário e histerectomia total + anexectomia bilateral + omentectomia. O prognóstico é muito ruim, com altas taxas de mortalidade já no primeiro ano pós-cirurgia.

18.4.2.9 Outros tipos de tumor mais raros

Podemos destacar outros tipos de tumor mais raros: carcinoma embrionário, coriocarcinoma primitivo de ovário e tumores de células germinativas mistos.

Quadro 18.2 - Marcadores tumorais e respectivos tipos histológicos associados

Marcadores	Tipos histológicos
CA-125	Tumores epiteliais
CEA	Cistoadenocarcinoma mucinoso
Estradiol e inibina-B	Tumor de células da granulosa
Progesterona	Tecoma
DHL e alfafetoproteína	Disgerminoma
HCG	Coriocarcinoma
CA-19-9	Tumores mucinosos

O que **fazer** frente a um achado **ultrassonográfico** suspeito de **câncer ovariano**?

As neoplasias ovarianas são avaliadas por meio do exame de ultrassonografia transvaginal. As características que sugerem malignidade são massa cística ≥ 8 cm, massa sólida, multiloculação, septos, vegetações na cápsula interna, papilas e cápsula espessa.

A conduta frente aos achados suspeitos é a retirada da lesão e envio da peça para o exame transoperatório de congelação. Se for confirmado o diagnóstico de malignidade, a cirurgia deve ser histerectomia com anexectomia bilateral, omentectomia e linfadenectomia.