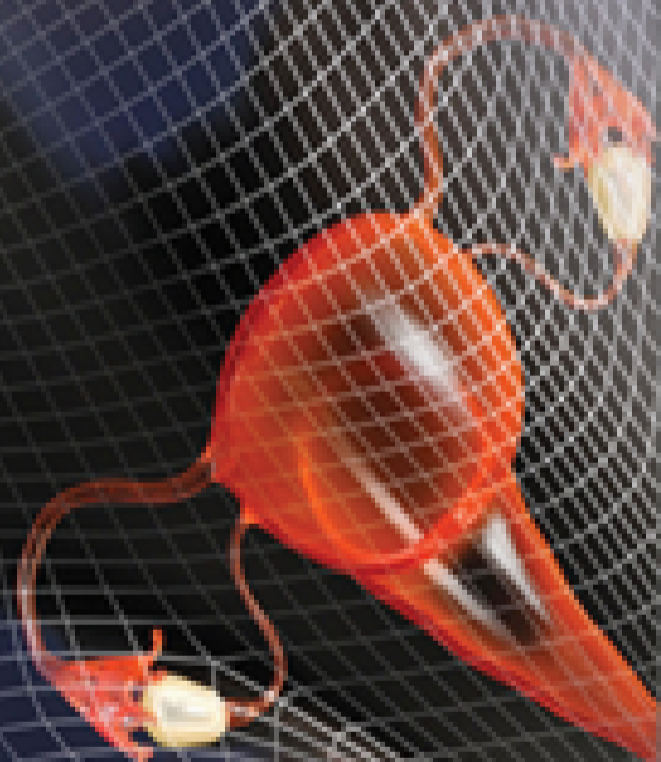


MEC

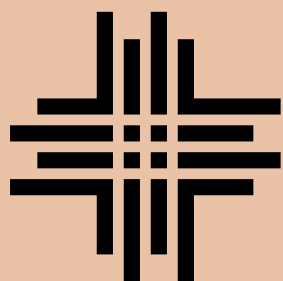
MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019



VOLUME 1

**CICLO MENSTRUAL, ANTICONCEPÇÃO, AMENORREIA,
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**





MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 1

GINECOLOGIA

2019

Cap. 1:

ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA E CICLO MENSTRUAL

Endocrinologia Reprodutiva Feminina

Fundamentos da Endocrinologia Feminina
Biossíntese dos Hormônios Esteroides
Estrogênios e Progestogênios na Prática Clínica
Neuroendocrinologia Reprodutiva

Retrocontrole ou Retroalimentação ou *Feedback*

Mecanismos de Retrocontrole
Variações Hormonais no Ciclo Menstrual

Ciclo Menstrual

Ciclo Menstrual Normal
Resumo das Alterações do Ciclo Menstrual
Leitura Complementar
Divergências na Literatura

Cap. 2:

ANTICONCEPÇÃO

Conceitos Fundamentais

Introdução
Considerações Gerais
Eficácia

Critérios de Elegibilidade da OMS

Classificação e Interpretação das Categorias dos Métodos Contraceptivos

Classificação dos Métodos Anticoncepcionais em Função do Tipo de Contracepção

Métodos Comportamentais
Métodos de Barreira
Dispositivos Intrauterinos
Contracepção Hormonal
Método da Lactação e Amenorreia (LAM)
Contracepção de Emergência
Contracepção Cirúrgica
Divergências na Literatura

Cap. 3:

AMENORREIA

Conceitos Fundamentais

Introdução
Fisiopatologia

Sistema de Classificação das Amenorreias

Classificação das Amenorreias em Etiologias Anatômicas e Hormonais –Distúrbios Herdados e Adquiridos –

Classificação das Amenorreias por Compartimentos

Investigação das Amenorreias

Investigação da Amenorreia Primária
Investigação da Amenorreia Secundária

Etiologia das Amenorreias

Amenorreias Hipotalâmicas
Amenorreias Hipofisárias
Amenorreias Gonadais
Amenorreias Uterovaginais
Amenorreias Causadas por Doenças Sistêmicas
Divergências na Literatura

Cap. 4:

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Conceitos Fundamentais

Histórico
Considerações Iniciais
Epidemiologia
Etiologia
Fisiopatologia

Manifestações Clínicas

Avaliação Diagnóstica e Diagnóstico Diferencial

Exame Físico
Exames Laboratoriais
Exames de Imagem
Estudo Histopatológico do Endométrio

Critérios Diagnósticos

Definição de SOP
Hipertecose Ovariana e Síndrome Hairan

Diagnóstico Diferencial

Repercussões Clínicas

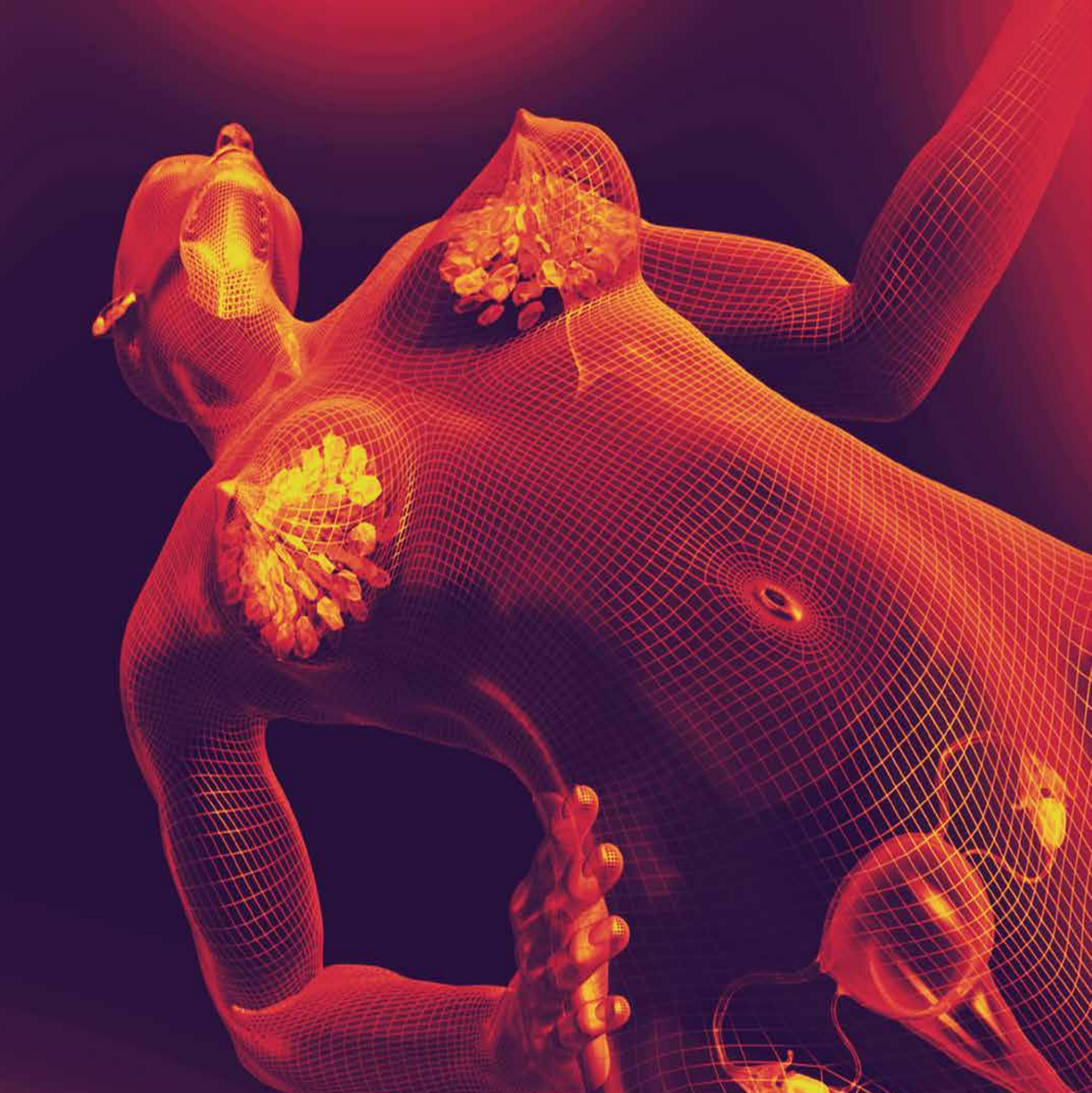
Tratamento

Controle da Irregularidade Menstrual
Tratamento do Hirsutismo
Desejo de Gestação
Manejo da Resistência Insulínica
Divergências na Literatura

Área de Treinamento MEDCURSO

Questões de Concursos
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica



Cap.1

**ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA
E CICLO MENSTRUAL**



ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA E CICLO MENSTRUAL

A endocrinologia reprodutiva é o estudo dos hormônios e de fatores neuroendócrinos produzidos e/ou afetados por tecidos reprodutivos. Nesses tecidos incluem-se hipotálamo, adeno-hipófise, ovário, endométrio e placenta (em caso de gravidez).

De acordo com a definição clássica, hormônio é um produto celular secretado na circulação periférica, que exerce seu efeito em tecidos-alvo distantes. Esse processo é denominado de secreção endócrina. É importante lembrar que existem outras formas de comunicação entre células que são essenciais para a fisiologia da reprodução. A comunicação parácrina, comum dentro do ovário, refere-se à sinalização entre as células vizinhas. A comunicação autócrina é aquela que ocorre quando uma célula libera substâncias que influenciam sua própria função. E, por fim, o efeito intrácrino define a produção de uma substância dentro da célula que afete a própria célula antes de sua secreção.

Em linhas gerais, a função reprodutiva normal requer regulação temporal e quantitativa precisa do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Dentro do hipotálamo, núcleos específicos liberam GnRH em pulsos. Esse decapeptídeo liga-se a receptores superficiais de gonadotrofos na adeno-hipófise. Em resposta, os gonadotrofos secretam gonadotrofinas glicoproteicas, isto é, Hormônio Luteinizante (LH) e Hormônio Folículo-Estimulante (FSH), na circulação periférica. Dentro do ovário, LH e FSH ligam-se às células tecais e da granulosa para estimular a foliculogênese e a produção ovariana de uma variedade de hormônios esteroides (androgênios, estrogênios e progesterona), de peptídeos gonadais (activina, inibina e folistatina) e de fatores de crescimento. Entre outras funções, estes fatores de origem ovariana retroalimentam o hipotálamo e a hipófise para inibir ou, no pico intermediário do ciclo, aumentar a secreção de GnRH e de gonadotrofinas. Além disso, os esteroides ovarianos são importantes no processo de preparação do endométrio para implantação embrionária, quando houver gravidez.

O objetivo deste capítulo é resumir os aspectos mais importantes da fisiologia reprodutiva, obviamente, focando nos tópicos mais abordados nas provas de residência médica.

Para fins didáticos, este importante capítulo será dividido em duas partes:

1ª) Endocrinologia Reprodutiva, a qual será subdividida em três importantes seções:
- Fundamentos da Endocrinologia Feminina.
- Neuroendocrinologia do Ciclo Menstrual.
- Mecanismo de Retroação ou Retrocontrole ou *Feedback*.

2ª) Ciclo menstrual normal.



PONTOS PRINCIPAIS

- Ter uma noção da esteroidogênese ovariana.
- Conhecer a origem dos estrogênios e androgênios circulantes do sexo feminino.
- Saber como se processa o transporte dos hormônios esteroides na circulação.
- Distinguir o papel dos estrogênios e progestogênios na prática clínica.
- Saber os eventos que ocorrem em diversos níveis do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.
- Conhecer a fisiologia do ciclo menstrual.
- Conhecer as alterações morfológicas no ovário, útero, vagina e mamas.
- Saber as principais controvérsias sobre o assunto. Sempre que existir algo divergente na literatura, você encontrará um símbolo para que você fique de vivo! Todas as divergências serão listadas ao final do capítulo.



O CICLO MENSTRUAL NAS PROVAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA

Nos últimos anos, este tema passou a ser cobrado com maior frequência nas provas de residência médica. De forma geral, os assuntos prediletos incluem o controle neuroendócrino do ciclo menstrual, as fases do ciclo ovariano e do ciclo uterino. Todos estes tópicos serão esmiuçados a seguir. Então, atenção aos seus detalhes!

ENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA FEMININA

FUNDAMENTOS DA ENDOCRINOLOGIA FEMININA

Do ponto de vista biológico, a mulher é um ser cíclico e pulsátil. A sua ciclicidade é expressa a partir da função reprodutiva. Com a puberdade, ela inicia a sua capacidade de perpetuação da espécie, quando passa a ter os ciclos menstruais. E a chegada da menopausa marca o final da sua capacidade reprodutiva. Durante a menacme, ela “cicla” mensalmente e seus hormônios passam por alterações de pulsos (frequência e amplitude), que produzirão diferentes concentrações hormonais durante o ciclo menstrual.

O ciclo menstrual normal depende, portanto, de uma sintonia fina entre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, hormônios, fatores parácrinos, autócrinos e neurotransmissores.

QUADRO DE CONCEITOS I

Glândulas Exócrinas: secretam substâncias na superfície epitelial, normalmente através de ductos.

Glândulas Endócrinas: secretam substâncias na corrente sanguínea.

Hormônios: são mensageiros químicos produzidos por glândulas endócrinas, neurônios especializados ou células endócrinas em tecidos não endócrinos (ex.: coração, rins, tecido adiposo), que podem ou não utilizar o sangue para atingir sua célula-alvo a fim de estimular ou inibir diferentes funções celulares. O mecanismo de sinalização química envolve a secreção de um hormônio e sua ligação ao receptor na célula-alvo, desencadeando um mecanismo intracelular e promovendo o efeito específico no tecido efetor.

Regulação Autócrina: ocorre quando a substância secretada pela célula atua sobre a mesma célula.

Regulação Parácrina: verifica-se quando a substância secretada pela célula age sobre células vizinhas.

Regulação Endócrina: é detectada quando a substância secretada pela célula é liberada na corrente sanguínea e afeta a função de outros tecidos.

Regulação Exócrina: acontece quando a substância secretada pela célula é liberada no meio externo.

Down-regulation: é o processo pelo qual uma célula diminui a quantidade de um componente celular em resposta a uma variável externa. Ex.: tem-se a diminuição dos receptores de GnRH das células da hipófise na presença de concentração aumentada desse hormônio, o que reduz a sensibilidade das células à molécula.

Up-regulation: é o processo pelo qual uma célula aumenta a quantidade de um componente celular em resposta a uma variável externa.

Retroalimentação ou Retroação ou Feedback Positiva(o): é percebida quando o aumento da concentração de um hormônio estimula a secreção de um outro hormônio. Ex.: o aumento da concentração de estradiol durante o ciclo menstrual promove a secreção de LH.

Retroalimentação ou Retroação ou Feedback Negativa(o): ocorre quando o aumento da concentração de hormônio inibe a secreção de outro hormônio.

Esteroides Sexuais (Gonadais): são hormônios produzidos pelas gônadas e suprarrenal e pela conversão de outros esteroides sexuais em um tecido (ex.: tecido adiposo) e que interagem com receptores específicos de androgênios, estrogênios e progestogênios. Existem três classes de esteroides sexuais: androgênios, estrogênios e progestogênios. Esses hormônios são também classificados como naturais ou sintéticos. Os hormônios naturais mais importantes são: androgênios (testosterona, androstenediona, di-hidrotestosterona e de-hidroepiandrosterona), estrogênios (estradiol, estrona e estriol) e progestogênios (progesterona e 17OH progesterona).

Menarca: O termo menarca significa primeira menstruação e traduz um importante evento no amadurecimento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Acontece em média entre os 11 e os 14 anos, mas sua ocorrência é aceitável dos 9 aos 16 anos.

Menstruação: É um sangramento genital de origem intrauterina, periódico e temporário na mulher, que se manifesta aproximadamente a cada mês, se inicia com a menarca e termina com a menopausa.

Menacme: Período reprodutivo da mulher. Inicia-se com o amadurecimento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Em outras palavras, tem início com a resposta do LH ao estímulo gonadotrófico, que é mais tardia que a do FSH. Após a produção folicular adequada, com produção de níveis de estradiol maiores que 200 ng/ml durante 24 a 36 horas, ocorrerá o primeiro pico de LH, com ovulação e consequente menstruação (menarca).

Climatério: Tem início com o declínio progressivo da atividade gonadal da mulher. Este período de sua vida é o da transição entre o ciclo reprodutivo (menacme) e o não reprodutivo (senilidade ou senectude).

Síndrome Climatérica: É o conjunto de sintomas que são atribuíveis à insuficiência ovariana progressiva. É importante salientar que nem sempre o climatério é sintomático.

Menopausa: O termo menopausa significa última menstruação. É o evento marcante do climatério. Constitui o único ponto de referência durante o climatério que pode ser determinado com exatidão. Ocorre, em geral, entre os 45 e 55 anos de idade e só pode ser diagnosticada após 12 meses consecutivos de amenorreia (ausência de menstruação). Caracteriza-se por uma amenorreia hipergonadotrófica em decorrência da população folicular, que não responde mais às gonadotrofinas, fato que leva, em geral, a um estado de hipoestrogenismo (com exceção de algumas pacientes obesas, que poderão apresentar grande conversão periférica da androstenediona de origem suprarrenal e ovariana em estrona, que é um estrogênio fraco, mas biologicamente ativo).

OBS 1.: A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu menopausa como a interrupção permanente dos ciclos menstruais por perda da função folicular ovariana.

OBS 2.: Climatério e menopausa são termos que se confundem porque ambos expressam a falência gradual da função gonadal feminina com decréscimo da produção de estrogênio. Contudo, é importante notar que climatério é um período; já menopausa é uma data!

Menopausa Precoce: Ocorre quando a última menstruação natural acontece antes dos 40 anos.

Período Perimenopausa: Período que se inicia antes da menopausa com ciclos menstruais irregulares, acompanhados ou não de manifestações vasomotoras, e termina 12 meses após a menopausa.

Período Pós-menopausa: Período que se inicia um ano (12 meses) após a última menstruação e vai até os 65 anos de idade.

Senectude ou Senilidade: Período da vida que se segue ao climatério e tem início aos 65 anos.

O **QUADRO DE CONCEITOS I** apresenta alguns termos que facilitarão o completo entendimento da endocrinologia do ciclo menstrual, de fases e eventos fisiológicos da vida da mulher.

BIOSSÍNTESE DOS HORMÔNIOS ESTEROIDES

Os hormônios esteroides sexuais são sintetizados nas gônadas, nas suprarrenais e na placenta. O colesterol é a matéria prima para a esteroidogênese. **Acesse o nosso site na seção bônus, caso deseje se aprofundar nas etapas da esteroidogênese, incluindo suas diferenças ao longo da vida da mulher (infância, puberdade, climatério).**

Os tópicos seguintes resumirão os aspectos mais importantes da origem dos esteroides sexuais, bem como sua utilização na prática clínica.

ORIGEM DOS ESTROGÊNIOS E ANDROGÊNIOS CIRCULANTES NO SEXO FEMININO

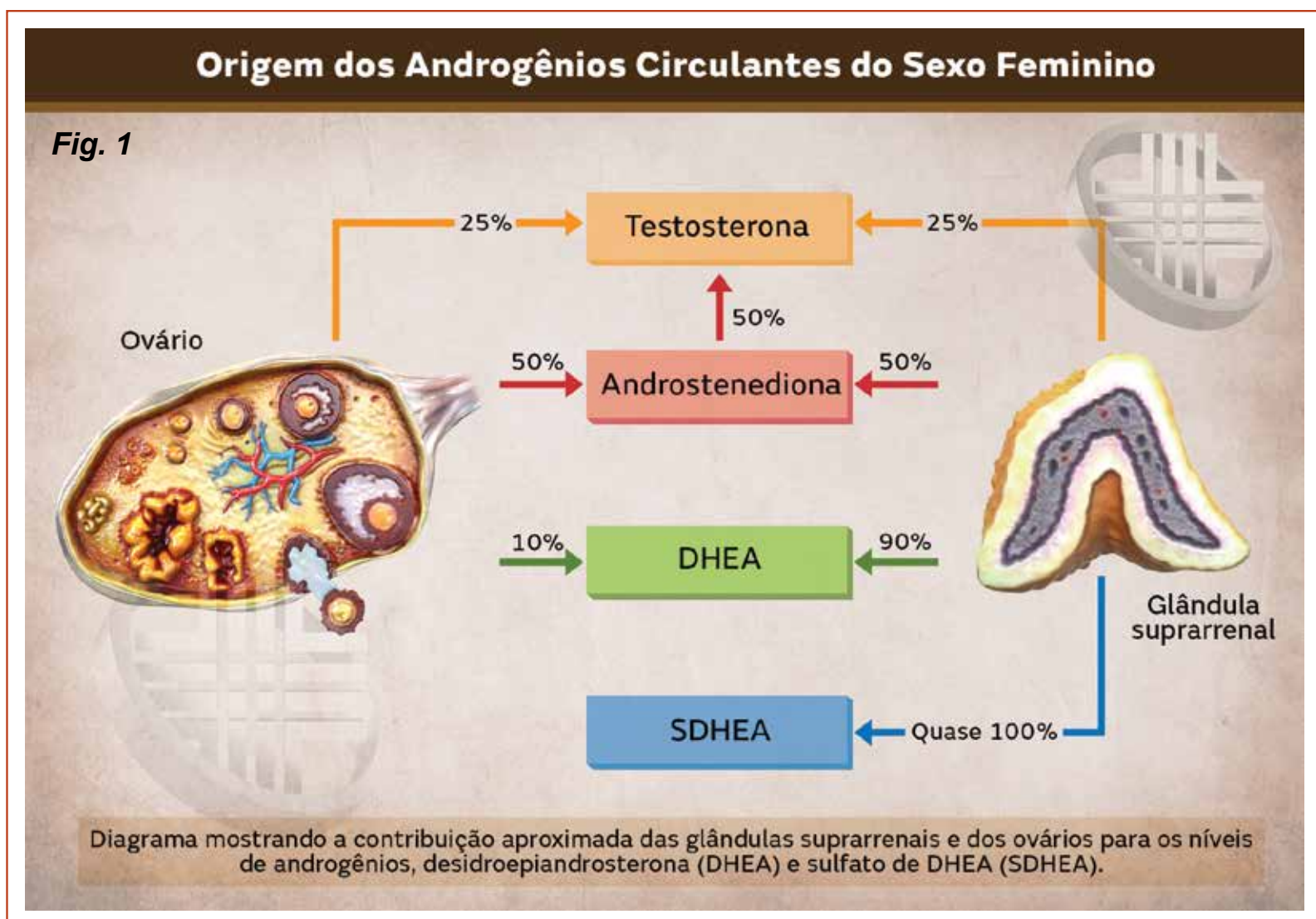
Os estrogênios circulantes nas mulheres em idade reprodutiva são constituídos de uma combinação de estradiol com a estrona (menos potente). Embora uma pequena quantidade de estriol seja produzida por meio de conversão periférica em mulheres não grávidas, sua produção é limitada principalmente à placenta durante a gravidez.

O **estradiol é o principal estrogênio produzido pelos ovários durante a menacme**. Sua produção deriva diretamente da síntese pelos folículos em desenvolvimento e da conversão da estrona. A estrona é secretada diretamente pelos ovários e também pode ser oriunda da conversão da androstenediona nos tecidos periféricos. Os androgênios são convertidos a estrogênios em muitos tecidos, mas a conversão ocorre principalmente a partir da aromatase na pele e no tecido adiposo.

Quanto aos androgênios (**FIGURA 1**), os ovários produzem principalmente a **androstenediona e testosterona**, além de pequena quantidade de Desidroepiandrosterona (DHEA). Embora o córtex adrenal produza principalmente mineralocorticoides e glicocorticoides, ele também contribui com aproximadamente 50% da produção diária de androstenediona, 90% da produção de DHEA e, praticamente, com toda a forma sulfatada de DHEA (SDHEA). **Cerca de 25% da testosterona circulante é secretada pelos ovários, 25% pelas suprarrenais e os 50% restantes são produzidos a partir da conversão periférica de androstenediona.**

Os valores séricos de referência de alguns esteroides reprodutivos estão disponíveis na seção bônus de nosso site.

Diversas formulações de estrogênio e de progesterona estão disponíveis para uso na prática clínica. Todos esses medicamentos diferem em sua eficácia biológica e os médicos devem conhecer as razões por trás dessas diferenças.



ESTROGÊNIOS E PROGESTOGÊNIOS NA PRÁTICA CLÍNICA

ESTROGÊNIOS

Os estrogênios clássicos são compostos esteroides de 18 carbonos contendo um anel fenó-

lico. Neste grupo estão os estrogênios naturais – estradiol, estrona, estriol – e os Estrogênios Equinos Conjugados (EECs) e seus derivados.

O **principal estrogênio C-18 sintético é o etinilestradiol**, que é utilizado nos contraceptivos orais combinados. Entre os estrogênios sintéticos não esteroides estão o Dietilestilbesterol (DES) e os Moduladores Seletivos do Re-

ceptor de Estrogênio (MSREs), como tamoxifeno e citrato de clomifeno.

Entre os estrogênios naturais, o 17 beta-estradiol é o mais potente, seguido pela estrona e, então, pelo estriol. Na comparação com alguns estrogênios utilizados farmacologicamente, estima-se que o etinilestradiol seja aproximadamente 100 a 1.000 vezes mais potente do que o estradiol micronizado ou do que os EECs.

PROGESTOGÊNIOS

Os progestagênios são esteroides que podem ser sintéticos ou naturais. **São classificados de acordo com sua origem em derivados da progesterona (17-hidroxiprogesterona), da testosterona (19-nortestosterona) ou da espirolactona (17-alfa-espirolactona).**

Ainda quanto à origem, os derivados da testosterona, ou melhor, da 19-nortestosterona são subdivididos em estranos (18 carbonos) e gonanos (17 carbonos). Os derivados da progesterona, ou melhor, da 17-hidroxiprogesterona se subdividem em pregnanos (21 carbonos). E, por fim, um progestagênio mais recente é a drospironona, um análogo da espirolactona.

As progestinas, além de subdivididas quanto à origem, como esmiuçado anteriormente, também são qualificadas em gerações. Os progestagênios de primeira geração, comercializados desde a década de 1960, são derivados da testosterona e da progesterona. Os oriundos da testosterona (19-nortestosterona) são a noretisterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, linnestrenol e etinodiol. As progestinas de segunda geração, derivadas da 19-nortestosterona (gonanos), são o norgestrel e o levonorgestrel. A partir do levonorgestrel, vieram os chamados progestagênios de terceira geração, desogestrel, norgestimato e gestodeno. A progestina de quarta e última geração, até o momento, deriva da espirolactona (17-alfa-espirolactona), a qual tem ação antiandrogênica e antimineralocorticoide, apresentando leve efeito diurético.

Os derivados da progesterona (17-alfa-hidroxiprogesterona) não possuem classificação de geração e incluem o acetato de medroxiprogesterona, o acetato de megestrol, o acetato de ciproterona e o acetato de clormadinona.

POTÊNCIA DOS HORMÔNIOS ESTEROIDES

A eficácia dos tratamentos com estrogênios e progesterona é alterada por um grande número de fatores, tais como:

- Afinidade do receptor
- Formulação
- Vias de administração
- Metabolismo
- Afinidade pelas globulinas de ligação

AFINIDADE DE LIGAÇÃO AO RECEPTOR ESTEROIDE

Pequenas modificações químicas podem produzir impacto significativo nos efeitos biológicos das formulações de esteroide. Por exemplo, todos os progestogênios utilizados clinicamente produzem efeitos progestogênicos, mas também podem atuar como androgênios fracos, antiandrogênios, glicocorticoides ou antimineralocorticoides. Tais diferenças provavelmente podem ser explicadas por variações na afinidade de ligação ao receptor esteroide.

FORMULAÇÃO

Os estrogênios e progestogênios podem ser administrados nas formulações oral, transdérmica, vaginal ou intramuscular, entre outras. A escolha da formulação interfere com a biodisponibilidade.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Os medicamentos administrados por via oral passam primeiramente pelo fígado e pelo intestino antes de serem distribuídos sistemicamente. Como estes órgãos são locais de metabolização de esteroides, as concentrações dos medicamentos administrados por via oral podem ser muito alteradas antes que atinjam o órgão alvo. Como exemplo, a biodisponibilidade da progesterona micronizada administrada por via oral não chega a 10% e não se compara com as estimadas para a noretindrona (50 a 70%) e para o levonorgestrel (100%). Esta diferença é explicada pelo elevado índice de metabolismo de primeira passagem da progesterona micronizada. Outro exemplo, a meia-vida do etinilestradiol é muito maior do que a dos estrogênios conjugados, em razão do grupamento etinil, que dificulta o metabolismo.

METABOLISMO

As taxas de absorção e de metabolismo podem diferir entre indivíduos em razão de diferenças herdadas ou adquiridas nas funções hepática, intestinal e renal. O metabolismo local também produz impacto sobre a eficácia dos esteroides e pode incluir conversão entre esteroides (p.ex., androgênios em estrogênios por reação da aromatase) ou dentro do mesmo tipo esteroide (p.ex., estradiol para a estrona, a qual é menos potente). Postulou-se que dieta, consumo de álcool, tabagismo, exercício e estresse podem alterar o metabolismo dos esteroides. A presença de doença tireoidiana também altera a taxa de metabolismo.

AFINIDADE PELAS GLOBULINAS DE LIGAÇÃO

A potência dos esteroides depende de sua afinidade pelas diversas proteínas transportadoras produzidas pelo fígado. Os esteroides ligados à globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG) são considerados inativos. Aproximadamente 38% do estradiol encontra-se

ligado à SHBG, 60% à albumina e o restante circula livre. Por outro lado, o etinilestradiol circula quase que exclusivamente ligado à albumina, o que aumenta sua biodisponibilidade.

Vale ressaltar que o estado hormonal afeta a expressão das proteínas transportadoras. Especificamente, estrogênios e hormônio tireoidiano aumentam a expressão da SHBG. Contrariamente, os androgênios reduzem os níveis séricos das SHBG.

NEUROENDOCRINOLOGIA REPRODUTIVA

O eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário (HHO) é o cerne do estudo do ciclo menstrual. Mediante hormônios específicos secretados por cada compartimento e sob a influência de mecanismos de retroalimentação positivos ou negativos, o ciclo menstrual se completa.

Há vários órgãos responsáveis pela síntese e liberação de hormônios femininos, entre eles incluem-se os ovários, as adrenais e o tecido gorduroso, todos podendo influenciar a homeostase hormonal.

O ciclo menstrual normal ocorre devido à perfeita interação entre os diversos compartimentos do organismo feminino, principalmente entre hipotálamo, hipófise, ovários e os órgãos efetores, útero e endométrio. O útero, portanto, não entra diretamente nessa interação! Apesar de sua fundamental importância na concepção, desempenha um papel eminentemente passivo.

COMPONENTES FUNCIONAIS DA NEUROENDOCRINOLOGIA DO CICLO MENSTRUAL

EIXO HIPOTÁLAMO – HIPÓFISE – OVÁRIOS

O eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário (HHO) é o centro que regula todas as funções endócrinas e menstruais da mulher. Este eixo não se encontra isolado no organismo feminino. Influências advindas de outros setores, como tireoide, adrenais, tecido gorduroso, fígado, rins e Sistema Nervoso Central, entre outros, podem alterar suas perfeitas inter-relações. Cada um dos compartimentos do eixo HHO exerce influência sobre os demais e recebe estímulos derivados destes setores.

HIPOTÁLAMO

Ele desempenha um papel central na iniciação do ciclo menstrual, mas não atua de forma independente. Está claro que a ciclicidade endócrina é consequência da retroação entre a secreção ovariana e o eixo hipotálamo-hipófise.

ANATOMIA

O hipotálamo é formado por corpos celulares reunidos em núcleos (**FIGURA 2**).

É uma estrutura neural situada na base do cérebro, mais precisamente na base do encéfalo, acima do quiasma óptico e abaixo do terceiro ventrículo, imediatamente acima da junção dos

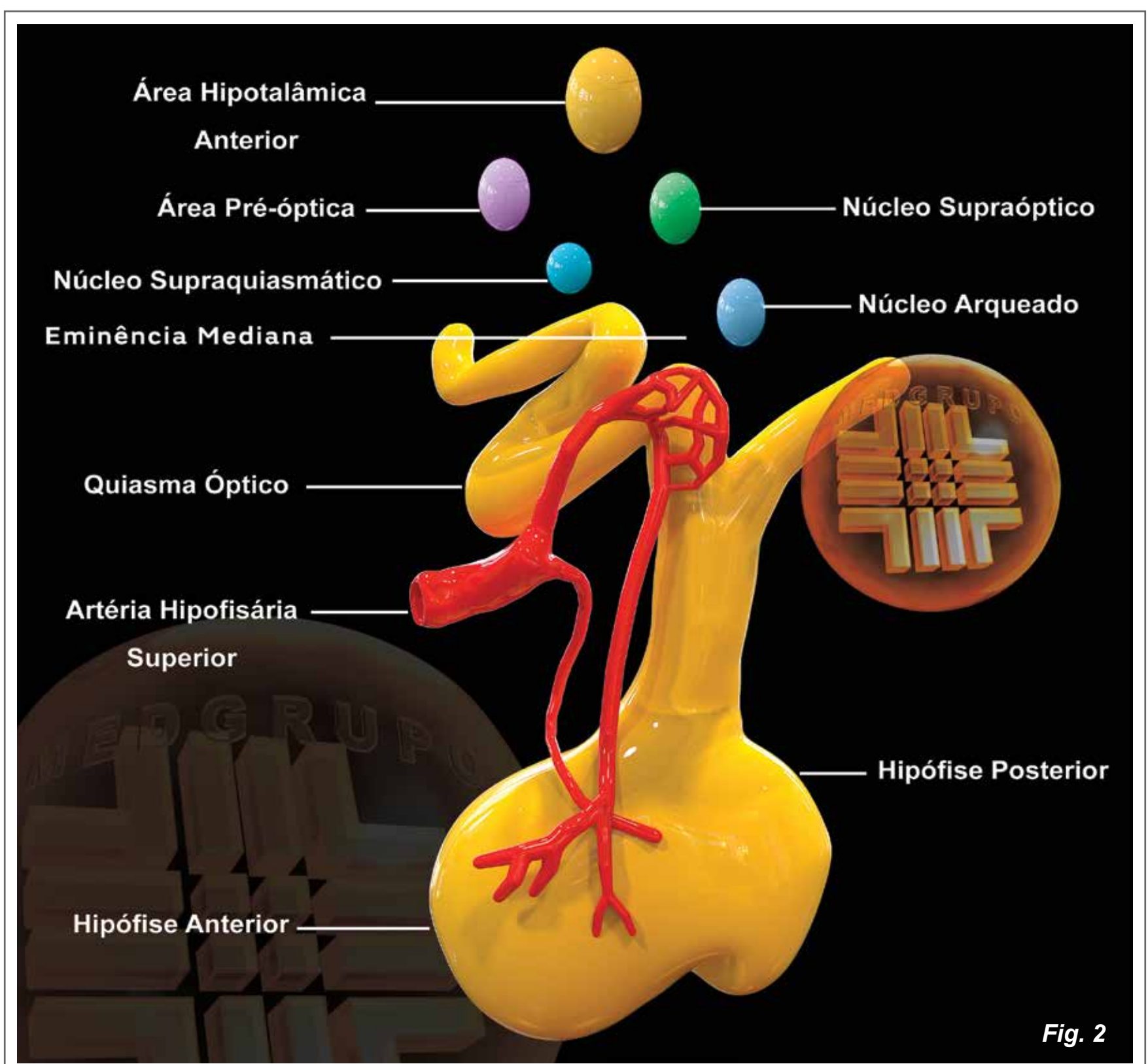


Fig. 2

nervos ópticos. Não é uma estrutura isolada, pois apresenta múltiplas conexões (vias aferentes e eferentes) com diferentes partes do cérebro, como sistema límbico, tálamo e ponte.

HIPOTÁLAMO / SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O hipotálamo é influenciado pelas conexões citadas anteriormente mediante secreção de neurotransmissores como noradrenalina, serotonina, dopamina, ácido gama-aminobutírico, entre outros. Todas estas substâncias podem influenciar as secreções hipotalâmicas e hipofisárias.

▶▶ **Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH):** a estrutura funcional do hipotálamo é denominada de gerador hipotalâmico. Ele é responsável pela síntese e liberação do GnRH, de forma pulsátil. Esta intermitência na liberação de GnRH é importante para o perfeito funcionamento do eixo HHO, pois a administração contínua deste hormônio, a longo prazo, determina interrupção na síntese e liberação de gonadotrofinas hipofisárias.

▶▶ **Sistema Límbico** (componente supra-hipotalâmico): exerce influência sobre o perfeito funcionamento do hipotálamo. As emoções (estresse, depressão, ansiedade, fobias) podem influenciar a liberação pulsátil do GnRH hipotalâmico, culminando por alterar todo o eixo neuroendócrino determinando alteração do ciclo menstrual.

▶▶ **Dopamina:** inibe a síntese de prolactina. A dopamina é considerada o fator de inibição da secreção de Prolactina (PRL). O Hormônio Tireotrófico (TRH) é considerado o maior estimulador da síntese de PRL.

▶▶ **Serotonina e Melatonina:** são neurotransmissores que influenciam negativamente a secreção de gonadotrofinas. A melatonina é sintetizada na glândula pineal e, se produzida de forma elevada na infância, pode inibir o amadurecimento sexual. A secreção de melatonina é regulada pela intensidade da luz ambiente que age sobre a retina e seu sítio de ação principal é o hipotálamo, inibindo os pulsos de GnRH.

▶▶ **Ácido Gama-aminobutírico e Acetilcolina:** parecem estimular a síntese e liberação de gonadotrofinas.

▶▶ **Endorfinas:** são peptídeos com ação semelhante à morfina e controlam a liberação hipofisária de gonadotrofinas, modulando o ciclo menstrual. Estudos sugerem que as beta-endorfinas inibem a liberação de FSH e LH pela hipófise. Como será aprofundado no Capítulo “Amenorreias”, as mulheres atletas têm níveis mais elevados de endorfinas cerebrais, as quais podem constituir um dos mecanismos responsáveis pela ocorrência de amenorreia nestas pacientes.

▶▶ **Ácido aracdônico:** é elemento presente na membrana celular, influenciando a resposta das células aos hormônios. É precursor das

prostaglandinas e outras substâncias. Estudos mostram que o **ácido aracdônico** e as **prostaglandinas** favorecem a liberação de gonadotrofinas e o uso de substâncias inibidoras destes ácidos graxos produz efeito contrário.

▶▶ **Substância P:** de *pain*, em inglês, que significa dor. É um aminoácido encontrado no intestino, cérebro e nervos periféricos e tem ação de neurotransmissora dos impulsos dolorosos. Sua elevação no SNC está associada à hiperprolactinemia e à consequente diminuição das gonadotrofinas hipofisárias, que pode resultar em distúrbio menstrual.

HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS

▶▶ **Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH)**

Também chamado de Hormônio de Liberação do Hormônio Luteinizante (LHRH), o GnRH constitui um dos principais produtos de liberação do hipotálamo. É um **decapeptídeo secretado de forma pulsátil pela porção do hipotálamo conhecida como núcleo arqueado ou infundibular** cujos prolongamentos axonais terminam na eminência mediana e na haste infundibular. O núcleo arqueado, portanto, contém a maior concentração de neurônios produtores de GnRH. Esse hormônio é captado e transportado pelo plexo capilar até a circulação porta-hipofisária.

O GnRH é único entre os hormônios de liberação porque controla simultaneamente a secreção de dois hormônios (gonadotrofinas) pelas células gonadotróficas basofílicas da hipófise anterior (adeno-hipófise), que correspondem ao Hormônio Foliculo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH). Ele também é único porque deve ser secretado de forma pulsátil para uma função adequada. A secreção pulsátil contínua de GnRH é necessária em virtude da meia-vida muito curta (2 a 4 minutos) pela rápida clivagem proteolítica. Sua liberação pulsátil ocorre a cada 60-90 minutos no período anterior a ovulação (1ª fase ou fase folicular) e a cada 210-270 minutos após a ovulação (2ª fase ou fase lútea).

Os pulsos de GnRH são modulados pelo sistema supra-hipotalâmico norepinefrina-dopamina, com influência estimuladora da norepinefrina e inibidora da dopamina. Este sistema pode ser influenciado por opioides endógenos, catecolestrogênios e outros neurotransmissores.

A secreção do GnRH varia em frequência e amplitude em todo o ciclo menstrual, o que é imprescindível para um ciclo normal (**FIGURA 3**). A fase folicular se caracteriza por pulsos frequentes e de pequena amplitude. Na fase folicular tardia, há um aumento da frequência e na amplitude destes pulsos. Durante a fase lútea, há um aumento gradativo do intervalo entre os pulsos, ou seja, há uma diminuição progressiva da frequência dos pulsos. A amplitude nessa fase é maior do que na fase folicular, mas diminui

progressivamente no transcorrer de duas semanas. Assim, há uma redução progressiva da amplitude dos pulsos na fase lútea, mas estes apresentam amplitude maior do que na fase folicular.

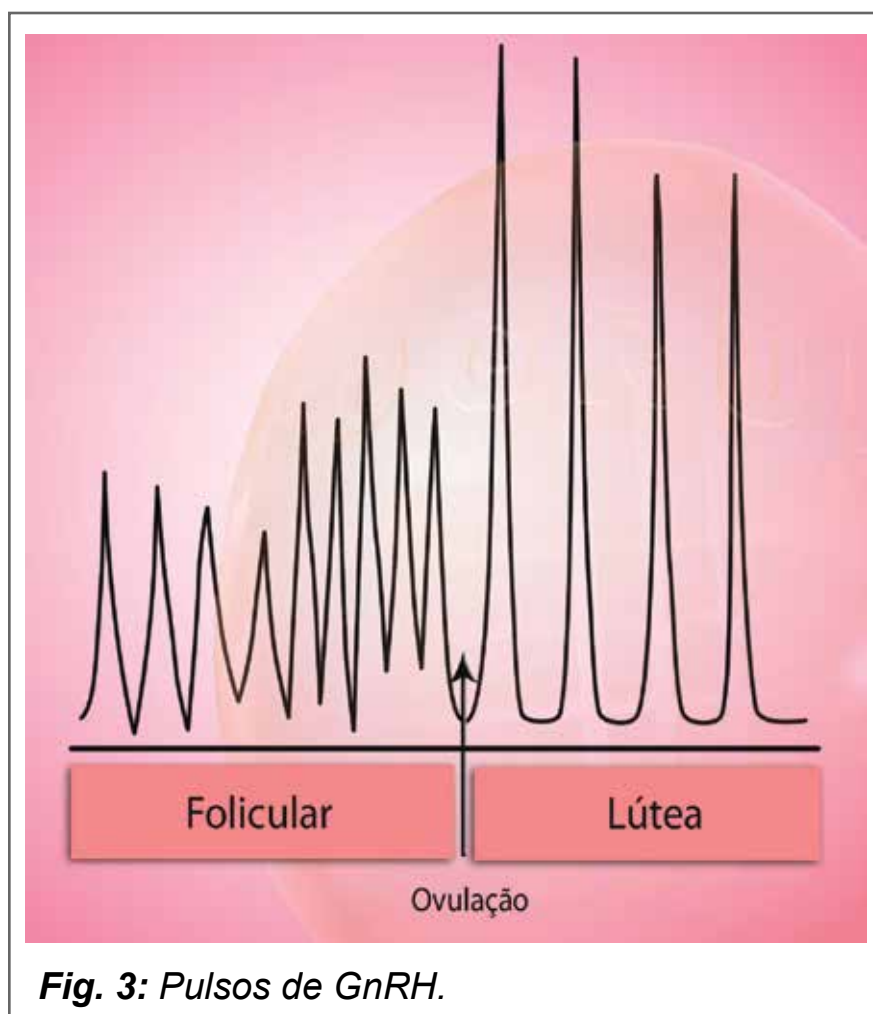


Fig. 3: Pulsos de GnRH.

A modificação na frequência de pulso do GnRH permite a variação do FSH e do LH durante todo o ciclo menstrual. Mas ela não é o único determinante da produção hipofisária. Outras influências hormonais, como a dos esteroides sexuais e dos peptídeos ovarianos podem modular o efeito do GnRH.

Além disso, existem, ainda, situações endógenas e fatores ambientais bem documentados, que interferem na secreção adequada de GnRH, a saber: exercícios físicos, estresse, ansiedade, fobias e dietas radicais. Tais condições podem levar à regulação incorreta do eixo hipófise-ovário e, conseqüentemente, à amenorreia secundária.

SAIBA MAIS...

SOBRE A ADMINISTRAÇÃO DOS ANÁLOGOS DE GnRH

A exposição contínua da hipófise ao GnRH leva à dessensibilização hipofisária e à diminuição dos seus receptores na hipófise. Este é o princípio de ação dos análogos do GnRH.

A fase inicial da administração de análogos de GnRH, por apresentarem atividade agonista, é marcada por um estímulo do eixo hipotálamo – hipófise que provoca uma liberação aumentada das gonadotrofinas (FSH e LH) em um fenômeno conhecido como efeito *flare-up*. Esse efeito se reverte de forma espontânea em apenas alguns dias.

A administração contínua de análogos do GnRH leva ao fenômeno chamado de *down-regulation*, no qual os receptores gonadotróficos sensíveis ao GnRH são reduzidos.

A administração intermitente de análogos de GnRH leva a *up-regulation*, aumentando o número de receptores.

► Outros Hormônios Hipotalâmicos

O hipotálamo é responsável pela secreção de outros fatores de liberação hipofisários, além do GnRH (Tabela 1):

Tab. 1

PRODUTOS DO SISTEMA HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE E SEUS RESPECTIVOS ÓRGÃOS-ALVO

Hipotálamo	Hipófise	Órgão-alvo
GnRH	LH/FSH	Gônadas
Dopamina	PRL	Mamas
TRH	TSH	Tireoide
CRH	ACTH	Suprarrenal
GHRH	GH	Somático

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador da corticotrofina; FSH = hormônio foliculo-estimulante; GH = hormônio do crescimento; GHRH = hormônio liberador do hormônio do crescimento; GnRH = hormônio liberador da gonadotrofina; LH = hormônio luteinizante; PRL = prolactina; TRH = hormônio liberador da tireotrofina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

HIPÓFISE

ANATOMIA E FISILOGIA

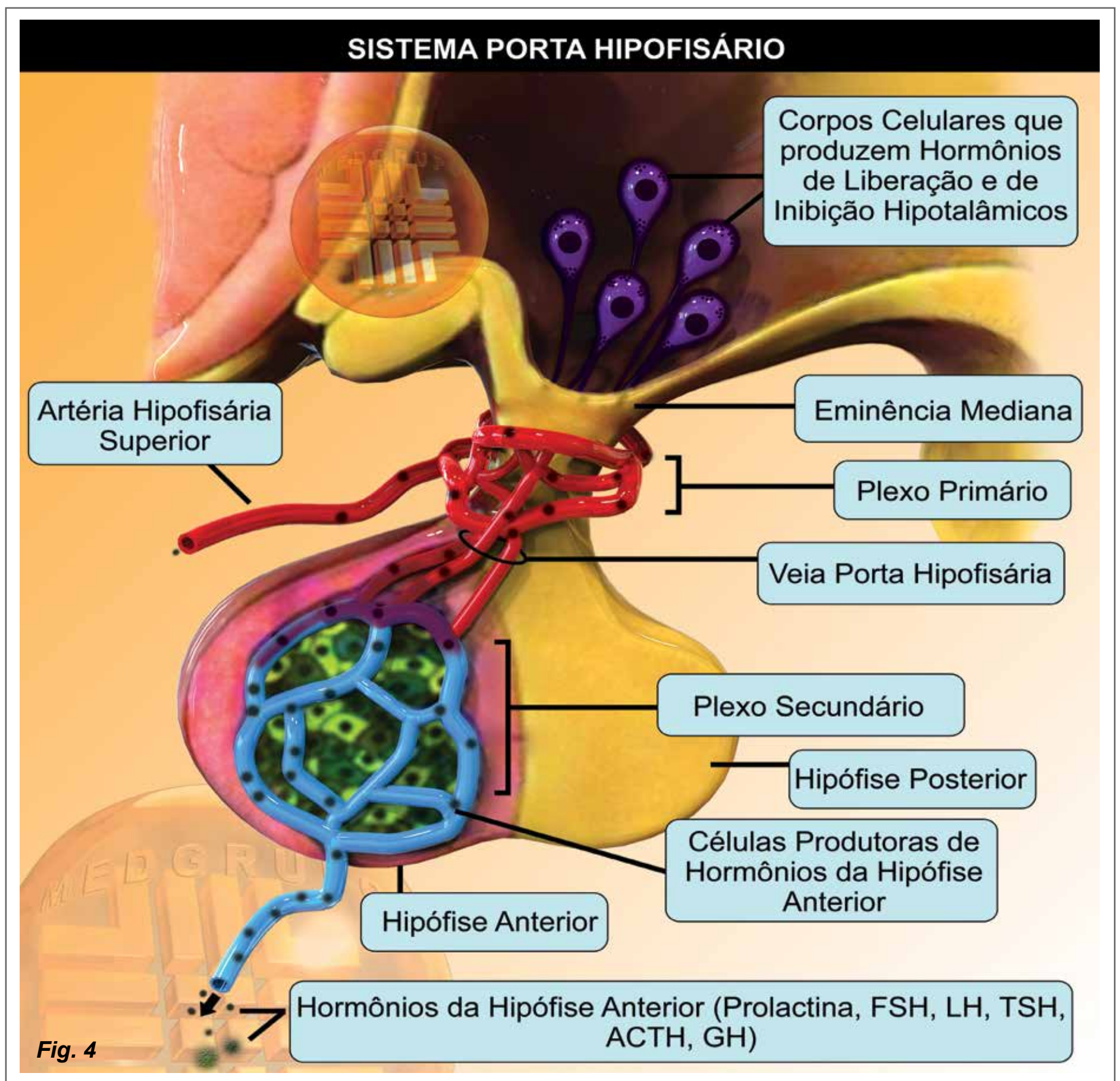
A hipófise se situa em uma depressão óssea, a sela túrcica (estrutura escavada no corpo do esfenoide) e se divide em adeno-hipófise (região anterior) e neuro-hipófise (região posterior). A adeno-hipófise representa 75% do volume total da glândula. Cada uma delas representa unidades funcionais distintas.

A glândula comunica-se com o hipotálamo através do sistema porta-hipofisário (FIGURA 4), por onde transitam neurotransmissores e outras substâncias provenientes do complexo SNC-Hipotálamo. A hipófise, portanto, é dependente do hipotálamo para exercer atividade secretora de hormônios (Tabela 1).

ADENO-HIPÓFISE OU HIPÓFISE ANTERIOR

Embora os mecanismos envolvidos não sejam totalmente claros, sabe-se que o GnRH, originário do hipotálamo, age diretamente sobre as células gonadotróficas basofílicas da hipófise anterior, estimulando-as a secretar o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio foliculo estimulante (FSH) na circulação. As gonadotrofinas ficam armazenadas em forma de grânulos nas células hipofisárias, e são secretadas pela membrana celular sob influência de várias substâncias, entre elas o cálcio, adenosina monofosfato e calmodulina.

A “pulsatilidade” do eixo HHO é essencial ao seu funcionamento harmonioso. A secreção pulsátil de FSH e LH depende da secreção dos esteroides ovarianos. Por exemplo, a administração crônica tanto de estrogênios como de progestagênios, bloqueia o eixo HHO e, conseqüentemente, a ovulação (pílulas anticoncepcionais).



A adeno-hipófise é também responsável pela secreção de outros hormônios reguladores (**FIGURA 5**), tais como: TSH, ACTH, GH e prolactina. Cada hormônio é secretado por um tipo específico de célula hipofisária. As células secretoras específicas da hipófise anterior foram classificadas de acordo com os seus padrões de coloração pela hematoxilina e eosina. As células de coloração acidófila secretam principal-

mente GH e prolactina e, em grau variável, ACTH. As gonadotrofinas são secretadas por células basófilas, e o TSH pelos cromóforos de coloração neutra.

A hipófise anterior é muito diferente estruturalmente da hipófise posterior, a qual é uma extensão física direta do hipotálamo. Ela é derivada embriologicamente do ectoderma

epidérmico. Não é composta de tecido neural, como a hipófise posterior. Não possui conexões neurais diretas com o hipotálamo. Assim, os hormônios produzidos pelo hipotálamo alcançam a hipófise anterior pela circulação porta-hipofisária.

▶ **Gonadotrofinas (FSH e LH)**

São hormônios glicoproteicos secretados de forma pulsátil pelos gonadotrofos, com frequência e amplitude que variam de acordo com a fase do ciclo. O padrão pulsátil é diretamente relacionado à secreção pulsátil do GnRH. No entanto, a modulação da frequência e amplitude é resultado da retroação dos esteroides no hipotálamo e na hipófise.

O FSH e o LH são glicoproteínas estruturalmente semelhantes com subunidades alfa idênticas. Esses hormônios diferem apenas em sua subunidade beta, a qual confere afinidade pelo receptor específico. Eles são responsáveis pela estimulação da foliculogênese, ovulação e regulação da produção dos hormônios esteroides pelos ovários.

• **FSH:**

Eleva-se já no final do ciclo anterior (período pré-menstrual) e é responsável pelo crescimento folicular. O FSH atua aumentando o número de receptores de FSH e de LH (quanto maior o número de receptores de LH melhor será o funcionamento do corpo lúteo) nas células da granulosa; aumenta a síntese e liberação de inibina e ativina (ação inibitória e estimulatória seletiva da liberação do próprio FSH). Cada folículo tem sensibilidade própria ao FSH, sendo que o mais sensível (o que

possuir maior concentração de receptores) crescerá mais e será o folículo dominante, sintetizando inibina e estradiol em maiores concentrações. Os demais folículos sofrem atresia e o dominante é conduzido à ovulação. A meia-vida do FSH é de quatro horas.

• **LH:**

É sintetizado pela hipófise com ação sobre as células da teca, sintetizando principalmente androgênios, além dos outros esteroides sexuais. Na fase folicular as concentrações de LH são baixas e com a elevação do estradiol no meio ciclo há incremento da liberação do hormônio luteotrófico, responsável direto pela ovulação (pico no meio ciclo). A meia-vida do LH é de aproximadamente 20 minutos.

▶ **PROLACTINA (PRL):**

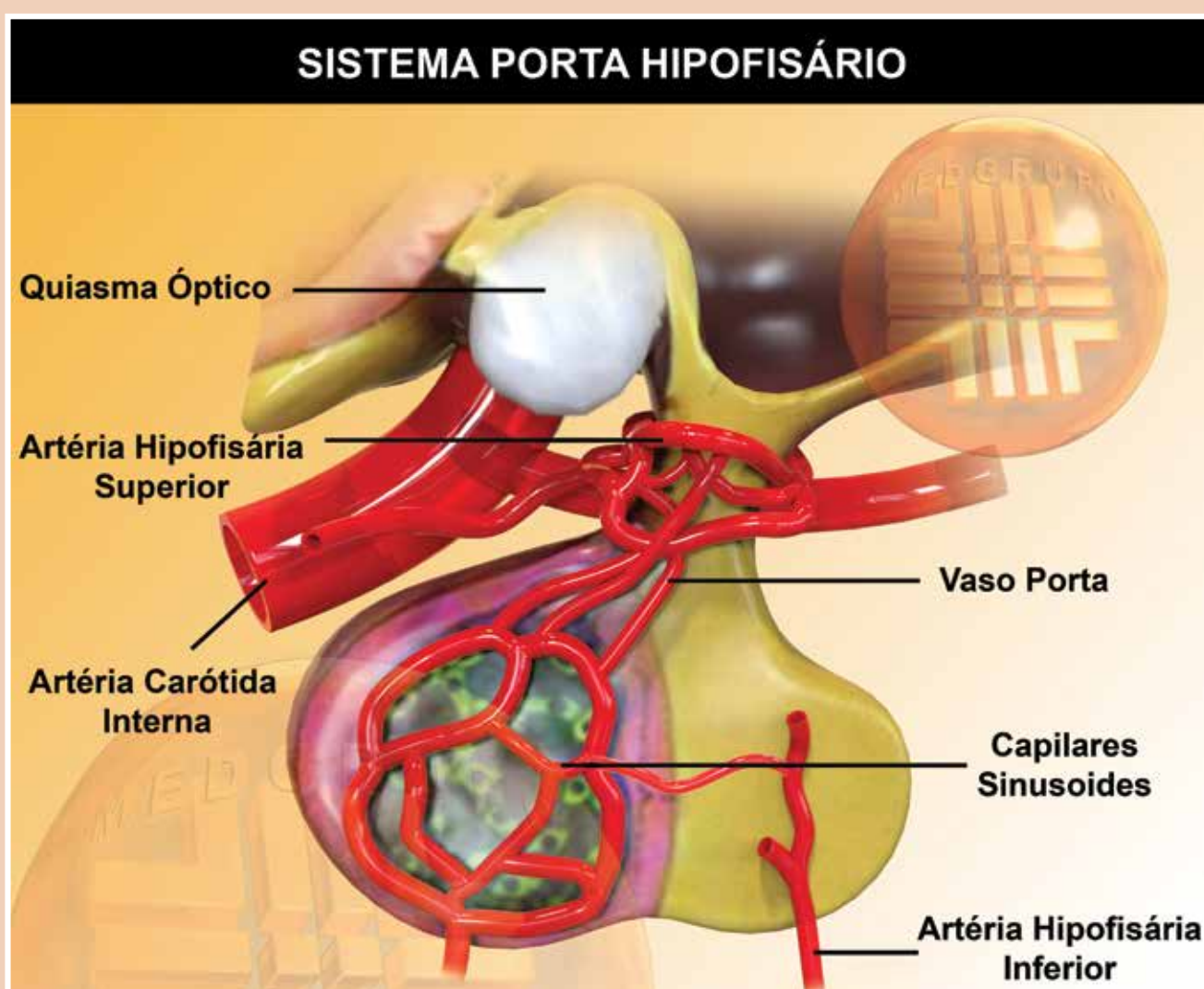
Corresponde a um polipeptídeo secretado pelo lactotrofo na hipófise anterior, com ação sobre as mamas, ovários, fígado, adrenais e outros órgãos. É um hormônio primariamente relacionado à lactação, pois regula a síntese de caseína e alfa-lactalbumina para a produção de leite.

A secreção da PRL, a qual também é pulsátil, está relacionada à secreção de dopamina. Quando há queda nos níveis de dopamina há elevação da síntese e liberação de prolactina, ou seja, a dopamina é o fator inibidor da síntese de prolactina (**FIGURA 6**). Convém lembrar que embora o controle inibitório tônico da prolactina prevaleça, muitos estímulos podem causar a sua liberação, a saber: manipulação da mama; medicamentos; estresse; exercícios físicos; alguns alimentos.

IMPORTANTE

AUSÊNCIA DE COMUNICAÇÃO NEURONAL ENTRE A ADENO-HIPÓFISE E O HIPOTÁLAMO

Não existe comunicação neuronal direta entre a hipófise anterior e o hipotálamo. Os neuro-hormônios sintetizados pelos núcleos hipotalâmicos alcançam a hipófise anterior (adeno-hipófise) pela circulação porta-hipofisária. Cabe aqui lembrar que também existe um fluxo retrógrado pelo qual os hormônios da hipófise chegam ao hipotálamo, o que permite um retrocontrole.





O Hormônio Tireotrófico (TRH) é um dos mais potentes estimuladores da síntese de prolactina (**FIGURA 5**). Portanto, quando há hipotireoidismo, poderá haver hiperprolactinemia. Do mesmo modo, quando uma paciente com irregularidade menstrual (geralmente oligomenorreia) procura um ginecologista de boa formação e ele diagnostica elevação da prolactina, a dosagem dos hormônios tireoidianos (TSH e T4 livre) pode surpreender um hipotireoidismo não suspeitado anteriormente.

Outros hormônios, além do TRH, podem estimular a liberação de prolactina, como: vasopressina, Ácido Gama-Aminobutírico (GABA), beta-endorfina, Peptídeo Intestinal Vasoativo (VIP), fator de crescimento epidérmico, angiotensina II e, possivelmente, GnRH. No entanto, as contribuições relativas destes hormônios em condições normais ainda não foram determinadas.

A hipersecreção de PRL está associada à disfunção de todo eixo HHO, com secreção acíclica de gonadotrofinas, galactorreia, anovulação e irregularidade menstrual. Parece que a PRL em doses fisiológicas atua mantendo os receptores de LH no corpo lúteo, permitindo adequada produção de progesterona na segunda fase do ciclo.

NEURO-HIPÓFISE OU HIPÓFISE POSTERIOR

A região posterior da hipófise é composta apenas por tecido neural. Possui origem embriológica diferente da adeno-hipófise. É derivada de uma invaginação do tecido neuroectodérmico no terceiro ventrículo. Os axônios originam-se de neurônios com corpos celulares em duas regiões distintas do hipotálamo, os núcleos supraótico e paraventricular.

A **neuro-hipófise constitui, então, um prolongamento do hipotálamo**, já que existem conexões neuronais diretas entre as duas estruturas.

Neste contexto, **o hipotálamo é a fonte de toda a produção hormonal da neuro-hipófise**. E os dois hormônios secretados por ela são a ocitocina e a vasopressina, a qual é também denominada de Hormônio Antidiurético – ADH.

► Ocitocina:

É um peptídeo produzido principalmente pelo núcleo paraventricular do hipotálamo. Sua liberação pode ser deflagrada pela sucção, ou seja, por um sinal de estimulação mamária transmitido através dos nervos torácicos até a medula espinhal, e depois até o hipotálamo, onde a ocitocina é liberada de forma episódica. Ela também pode ser deflagrada por estímulos olfatórios, auditivos e visuais.

Sua principal função é a estimulação de dois tipos específicos de contrações musculares, a saber:

- Contração muscular uterina que ocorre durante o parto;
- Contrações mioepiteliais dos ductos lactíferos mamários que ocorrem durante o reflexo de ejeção do leite.

► Arginina Vasopressina (AVP) ou Hormônio Antidiurético (ADH):

É o segundo principal produto secretado pela hipófise posterior, principalmente por neurônios com corpos celulares nos núcleos supraóticos do hipotálamo. Sua principal função é a regulação do volume sanguíneo circulante, da pressão e da osmolaridade plasmática.

Os osmorreceptores situados no hipotálamo percebem alterações na osmolalidade sanguínea a partir de 285 mOsm/kg. Os barorreceptores, localizados nas paredes do átrio esquerdo, seio carotídeo e arco aórtico, percebem alterações na pressão arterial causadas por alterações do volume sanguíneo superiores a 10%. A AVP é liberada e causa vasoconstrição arteriolar, conservação renal da água corpórea, diminuição da osmolalidade sanguínea e aumento da pressão arterial.

OVÁRIOS

ANATOMIA FUNCIONAL DOS OVÁRIOS

São as gônadas femininas responsáveis pela produção de esteroides sexuais e pelo desenvolvimento dos folículos imaturos até sua fase final de amadurecimento. Em outras palavras, os ovários possuem dupla função:

- Produção de óvulos com capacidade de serem fecundados pelos espermatozoides;
- Síntese de hormônios, que provocarão alterações no corpo da mulher, favorecendo a nidação e o desenvolvimento da gravidez.

Os ovários consistem em órgãos bastante dinâmicos, que nunca se encontram em repouso absoluto. Desde a 20ª semana de vida intrauterina até a menopausa, eles apresentam sinais de intensa e ininterrupta atividade. Os fenômenos mais marcantes da atividade ovariana são a maturação parcial e a subsequente atresia folicular.

DINÂMICA FOLICULAR OVARIANA

Durante a vida fetal, em torno da 20ª semana de gestação, existem aproximadamente sete milhões de folículos primordiais. Cada um deles contém um oócito “paralisado” na prófase da primeira divisão meiótica (diplóteno), até que o processo de ovulação se inicie. Este *pool* de folículos imaturos vai se reduzindo dramaticamente, até que, ao nascimento, cada ovário possui cerca de um milhão de folículos primordiais.

Por ocasião da menarca, eles se restringirão a 300.000 a 400.000 folículos em ambos os ovários. Durante a menacme, em cada ciclo menstrual, quase 1.000 folículos são recrutados e quase a totalidade deles sofre atresia, pois, em geral, apenas um é predestinado à ovulação. Desta forma, durante a vida reprodutiva apenas 400 a 500 folículos serão ovulados.

Na época da menopausa, o ovário será constituído basicamente por estroma denso, com apenas raros oócitos dispersos remanescentes.

CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL

Do ponto de vista funcional, os ovários podem ser divididos em três compartimentos distintos:

▶ **Folicular:** neste compartimento o principal produto de secreção é o estrogênio. A inibina B também é produzida pelas células da granulosa.

▶ **Corpo Lúteo:** o principal produto é a progesterona. A inibina A também é produzida pelo corpo lúteo (células da granulosa luteinizadas).

▶ **Estroma:** os principais produtos são os androgênios.

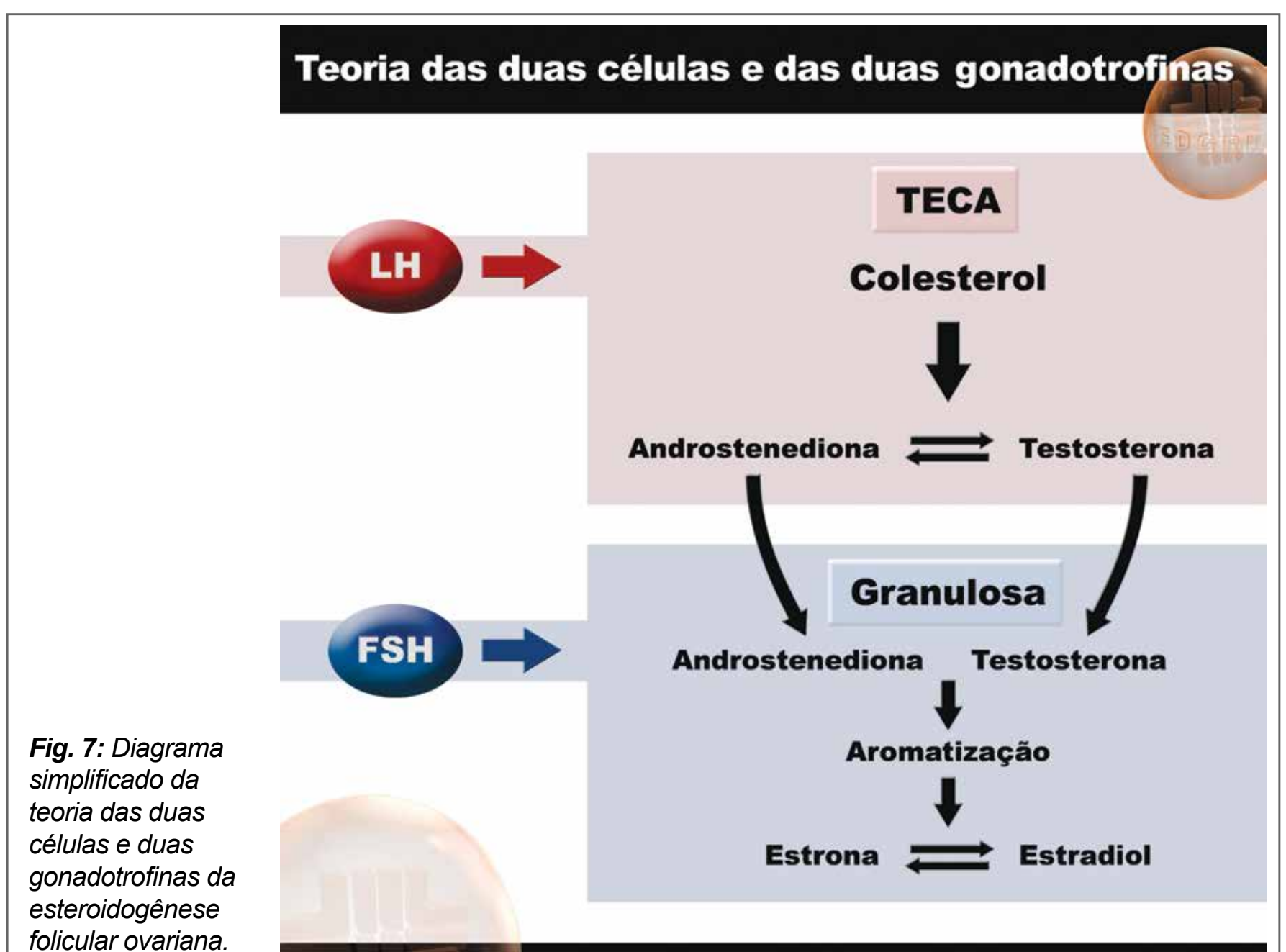
ESTEROIDOGÊNESE OVARIANA

Os ovários representam a principal fonte produtora de estrogênios na menacme. Para tanto, eles possuem dois tipos de células: teca e granulosa. Elas interagem entre si para que haja formação dos esteroides.

Os ovários normais tem a capacidade de sintetizar os três hormônios sexuais: estrogênios, progesterona e androgênios. A progesterona tem ação conhecida na segunda fase do ciclo menstrual, enquanto os androgênios são utilizados como precursores dos estrogênios, elemento fundamental para a homeostase hormonal feminina.

As gônadas femininas não possuem as enzimas 21 beta-hidroxilase e 11 beta-hidroxilase. Portanto, diferem das adrenais por não serem capazes de sintetizar glicocorticoides (cortisol) e mineralocorticoides (aldosterona).

Para que haja esteroidogênese ovariana adequada, deverá ocorrer interação harmônica entre o Sistema Nervoso Central (hipotálamo), hipófise e gônadas (ovários). No hipotálamo, ocorre a interação do sistema neural com mecanismos bioquímicos formando o sistema neuroendócrino. Neurotransmissores hipotalâmicos (dopamina, serotonina, norepinefrina) influenciam a secreção de GnRH, o qual é sintetizado no núcleo arqueado e secretado de forma pulsátil. Para que a hipófise exerça sua função é necessário estímulo prévio hipotalâmico. Se este mecanismo ocorrer de forma adequada, a hipófise secretará as gonadotrofinas (FSH e LH), que exercerão seu efeito à distância (ovários). As gônadas femininas sintetizam estrogênios que farão retrocontrole negativo sob a liberação de FSH/LH (hipófise) e GnRH (hipotálamo).



Os ovários possuem sistema de dupla célula que é responsável pela esteroidogênese: células da teca e granulosa. As primeiras sintetizam androgênios que são convertidos a estrogênios na camada granulosa. Assim, de acordo com a Teoria da Dupla Célula Ovariana (**FIGURAS 7 e 8**), as células da teca, sob estímulo de LH, sintetizam principalmente testosterona e androstenediona, a partir do colesterol, que serão convertidos ao estradiol e estrona, respectivamente, nas células da granulosa, sob ação da enzima aromatase. A inibina é outra substância, de natureza proteica, produzida nos ovários e que age sinergicamente ao estrogênio inibindo principalmente a secreção de FSH.

Após a menopausa, o ovário perde sua função reprodutora, mas não a endócrina, mes-

mo que em proporções bem inferiores às observadas na menacme. Não havendo mais folículo, haverá diminuição nos níveis de estradiol e inibina e, conseqüentemente, elevação dos níveis de FSH e LH. Este último estimulará células do estroma ovariano, mantendo a produção de androstenediona e testosterona, em proporções reduzidas. Estes hormônios androgênicos ganharão a circulação e serão convertidos a estrona no tecido gorduroso (conversão periférica).

Mais detalhes sobre a esteroidogênese (adrenal, ovariana e periférica) e sobre as variações nas concentrações de gonadotrofinas nas diferentes etapas da vida estão disponíveis na seção bônus de nosso site.

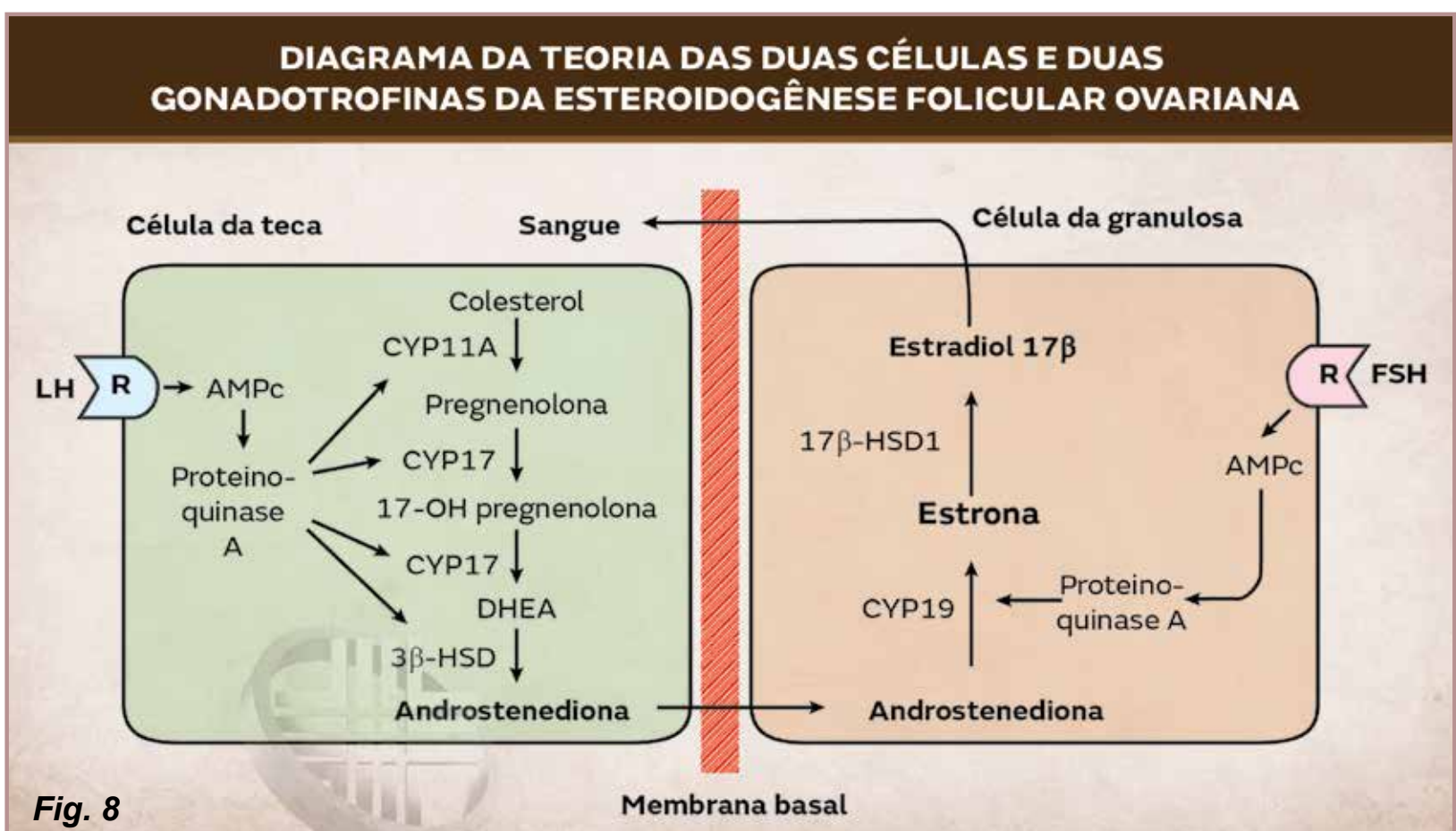


Fig. 8

RETROCONTROLE OU RETROALIMENTAÇÃO OU FEEDBACK

MECANISMOS DE RETROCONTROLE

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

DEFINIÇÃO



ATENÇÃO

As gonadotrofinas e a prolactina exercem um retrocontrole sobre a produção de GnRH pelo hipotálamo. É a chamada retroação ou *feedback* em alça curta.

Quando em baixas concentrações, as gonadotrofinas estimulam a produção de GnRH, o que caracteriza o *feedback* positivo.

Quando em concentrações elevadas, a ação sobre o hipotálamo torna-se inibitória, o que caracteriza o *feedback* negativo.

Retroação, retrocontrole ou *feedback* (**FIGURA 9**) corresponde à influência dos hormô-

nios ovarianos sobre as gonadotrofinas hipofisárias e hipotalâmicas. Na maior parte do ciclo menstrual, o retrocontrole é inibitório, ou seja, os hormônios ovarianos inibem a síntese e liberação das gonadotrofinas hipofisárias (FSH e LH), evitando o desenvolvimento de múltiplos folículos gonadais.

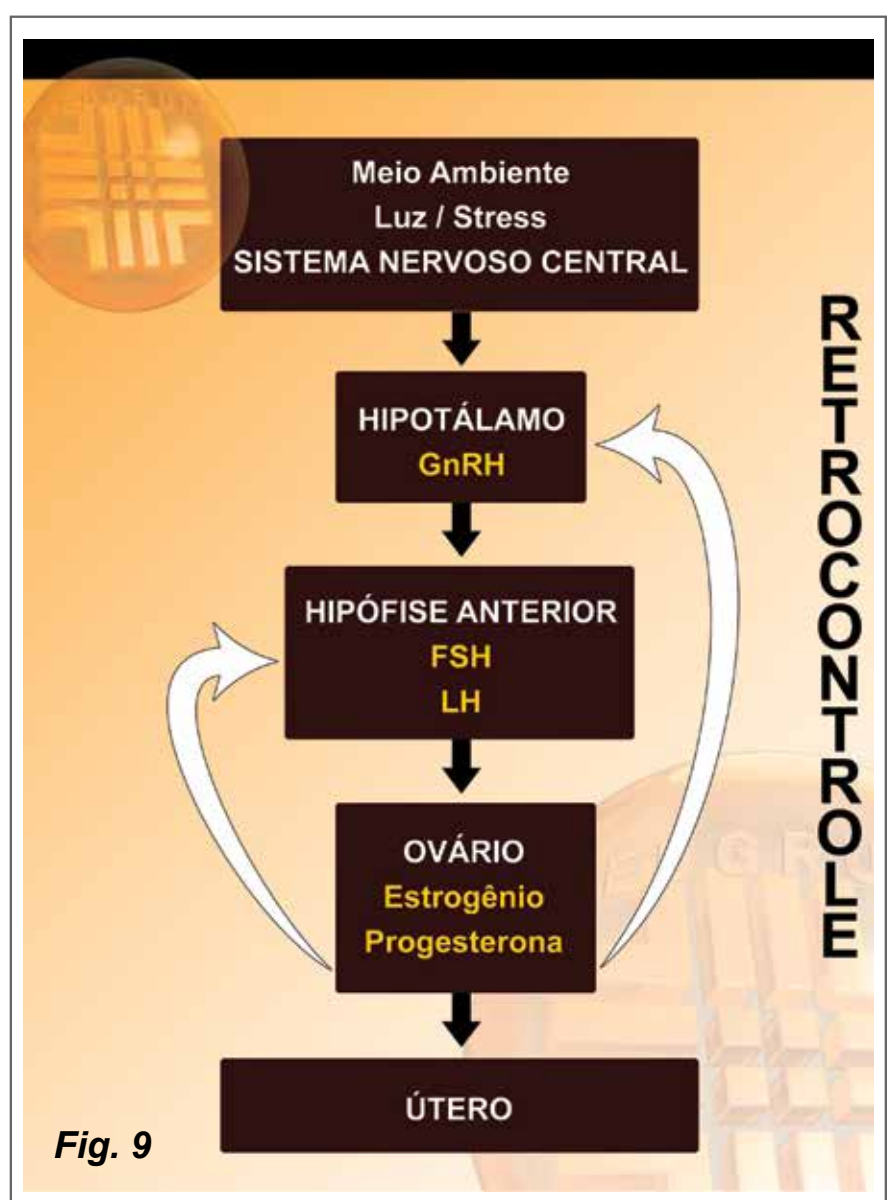


Fig. 9

Diagrama de Alças de Retroalimentação do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário

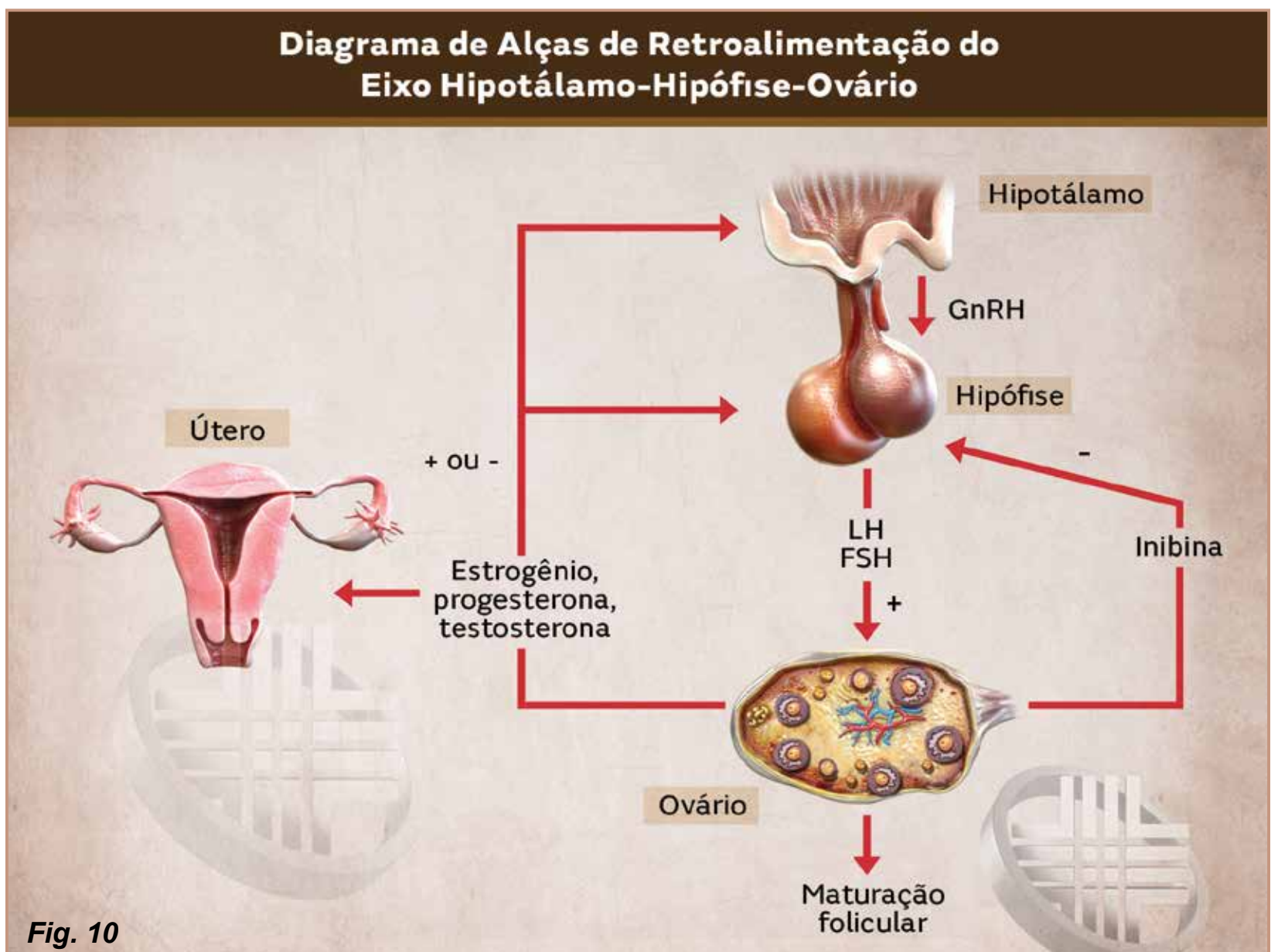


Fig. 10

ALÇAS DE RETROCONTROLE

A retroação (**FIGURA 10**) pode ser de alça longa (ovário-hipotálamo), curta (ovário-hipófise; hipófise-hipotálamo) ou ultracurta (hipotálamo, hipófise e ovário sobre as próprias secreções).

RETROCONTROLE NEGATIVO x RETROCONTROLE POSITIVO

RETROCONTROLE NEGATIVO

É o bloqueio da secreção hipofisária e/ou hipotalâmica pelos hormônios esteroides (estradiol e progesterona) e não esteroides (inibina). Neste contexto, é possível concluir que retroação negativa consiste na inibição do eixo HHO.

RETROCONTROLE POSITIVO

Caracteriza-se pelo aumento da liberação de gonadotrofinas mediada pelos hormônios ovarianos. Este tipo de retroação é observado no período puberal: o estradiol produzido pelos ovários é capaz de estimular a síntese de LH.

No meio do ciclo menstrual (14º dia), há pico de estradiol (rápida elevação plasmática), que culmina por elevar os níveis sanguíneos de LH, resultando na ovulação propriamente dita. Quando os níveis de estrogênio estão baixos, há estímulo à secreção de gonadotrofinas hipofisárias para estimularem mais intensamente o ovário.

VARIAÇÕES HORMONAIIS NO CICLO MENSTRUAL

Toda variação é modulada por uma série de hormônios, fatores de crescimento e por peptídeos autócrinos e parácrinos.

CIBERNINAS

São substâncias responsáveis pela regulação do sistema HHO, ao lado de hormônios e neurotransmissores.

As principais ciberninas são as inibinas e ativinas.

INIBINAS

São glicoproteínas compostas de duas subunidades, alfa (α) e beta (β).

Os dois tipos de subunidades beta definem a inibina: $\alpha + \beta A =$ inibina A; $\alpha + \beta B =$ inibina B. As duas formas inibem a liberação hipofisária de FSH.

A inibina B é secretada principalmente pelas células da granulosa de folículos maduros, mediante o estímulo de FSH. Portanto, é a forma predominante no líquido folicular. Ela se eleva durante a fase folicular, diminui antes do pico de LH, apresenta elevação dois dias depois da ovulação e se mantém baixa durante a fase lútea.



ATENÇÃO

Tanto as inibinas quanto o estradiol inibem a liberação de FSH (retroação negativa). Vale ressaltar que a inibina tem ação seletiva sobre o FSH, não interferindo na liberação de LH.

Em mulheres na menopausa, devido à diminuição dos folículos ovarianos ou até sua ausência, há diminuição importante nos níveis de inibina B, facultando altos níveis de FSH (que pode ser um marcador da reserva folicular ovariana), ou seja, quanto maior a concentração de FSH na fase folicular inicial, pior a qualidade dos folículos ovarianos (menor produção de inibina).

A inibina A aumenta na fase folicular tardia e atinge sua concentração máxima no dia do início do pico do LH. Após leve redução, a concentração de inibina A volta a subir em paralelo com a progesterona e atinge um platô durante o meio da fase lútea. A inibina A é secretada pelas células do corpo lúteo (células granulosas luteinizadas) sob controle de LH. Conseqüentemente, pelos motivos anteriormente expostos, predomina na fase lútea. A concentração dessa inibina diminui paralelamente ao estradiol e à progesterona na fase de transição lúteo-folicular.

ATIVINAS

São substâncias proteicas produzidas nas células granulosas e, ao contrário da inibina, têm ação positiva sobre a liberação de FSH. Ela estimula a liberação do FSH pela hipófise e potencializa sua ação no ovário.

As ativinas também são encontradas no líquido folicular mantendo equilíbrio com a inibina.

FOLISTATINA

É produzida pelas células da granulosa e possui ação negativa em nível hipofisário na produção de FSH.

LEPTINA

É proteína produzida nos adipócitos que atua informando o cérebro sobre a quantidade de tecido adiposo no organismo. Assim, ela regu-

la a fome e o balanço energético. O cérebro determinará menor síntese do neuropeptídeo Y, diminuindo a ingestão calórica (promovendo a saciedade).

A leptina tem nítida correlação com o percentual de gordura, Índice de Massa Corpórea (IMC) e concentração de insulina em jejum. Nos obesos seus níveis estão aumentados, porém não há sensação de saciedade pela presença de insensibilidade endógena.

Ela é importantíssima ao perfeito funcionamento da homeostase feminina. Porém, baixas ou elevadas concentrações de leptina são responsáveis pelo desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Mulheres excessivamente magras (anoréticas) têm diminuição dos níveis de leptina acarretando disfunção ovulatória e menstrual.

FATORES DE CRESCIMENTO

Fatores de crescimento locais (**Tabela 2**) interferem na atividade do FSH, tanto positivamente quanto negativamente.

Os fatores que aumentam a atividade do FSH incluem: fatores insulina símile (IGFs), fator de transformação beta (TGF beta), fator de crescimento dos fibroblastos (FGF) e ativina.

Os fatores que inibem as ações do FSH e estão relacionados à atresia folicular: inibina, fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de transformação alfa (TGF alfa) e proteínas de ligação do IGF (IGF-BP).

Tab. 2: Fatores de crescimento endometriais e suas funções.

Fatores de crescimento	Função sugerida	Local de produção
Família do fator transformador de crescimento β (TGF- β)	Regulação da organização da matriz extracelular por meio da regulação de TIMPs e PAI - 1	Células epiteliais e estromais
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Estímulo da diferenciação das células estromais, regulação da expressão das integritas nas células endometriais	Células estromais e glandulares
Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I e IGF-II)	Promoção de mitose e de diferenciação no endométrio	Endométrio, ovário, trofoblastos
Proteína de ligação à IGF-1 (IGFBP-1)	Modulação da invasão de trofoblastos	Células estromais decidualizadas
Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, de <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>)	Promoção da angiogênese, estimulação da proliferação das células estromais	Células estromais, plaquetas ativadas
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	Modulação da angiogênese e da permeabilidade vascular	Células glandulares
Fator- β de necrose tumoral (TNF- β , de <i>Tumor Necrosis Factor-β</i>)	Promoção de efeitos mitogênicos, angiogênicos, inflamatórios e imunomoduladores	Endométrio, trofoblastos
Fator estimulante de colônias de macrófagos (MCSF, de <i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>)	Estímulo da maturação de monócitos, regulação da função celular de macrófagos maduros	Endométrio, decídua, placenta
Fator inibidor de leucemia (LIF, de <i>Leukemia Inhibitory Factor</i>)	Promoção da implantação de blastocisto	Endométrio, blastocisto, placenta

PAI - 1 = inibidor do ativador de plasminogênio - 1; TIMP = inibidor tecidual de metaloproteinases de matriz.

CORRELAÇÃO ENTRE GONADOTROFINAS E ESTEROIDES SEXUAIS

FSH

Aumenta no final do ciclo menstrual anterior. Elevação progressiva na fase folicular inicial e mantida até o pico de estradiol no meio ciclo. Há pico de FSH no meio ciclo elevando em duas vezes sua concentração normal. Há diminuição na fase lútea.

LH

Apresenta níveis basais na fase folicular. Há pico no meio ciclo estimulando diretamente a ovulação, quando suas concentrações elevam-se oito vezes o valor basal. Mantém concentração mais alta na fase lútea, estimulando o corpo amarelo a sintetizar progesterona.

ESTRADIOL

Caracteriza-se por níveis séricos baixos na fase folicular inicial com rápida elevação na fase folicular tardia, até um pico no meio ciclo, que ocorre 24h antes do pico de LH. Após fenômeno apical há queda abrupta (quando algumas mulheres queixam-se de sangramento vaginal) para haver pequena recuperação na fase lútea.

PROGESTERONA

Níveis séricos baixos na fase folicular com aumento no dia do pico de LH. Elevação importante na fase lútea (produção de progesterona pelo corpo lúteo na segunda fase do ciclo menstrual).

CICLO MENSTRUAL

CICLO MENSTRUAL NORMAL

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

O ciclo menstrual pode ser definido como o conjunto de eventos endócrinos interdependentes do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (H-H-O) e as consequentes modificações fisiológicas no organismo, visando à preparação para a ovulação e para uma futura gravidez.

Durante cada ciclo menstrual, dois processos reprodutivos principais ocorrem:


1º) Maturação folicular por estímulo hormonal e liberação de um óvulo a partir de um dos ovários.

2º) Preparação do útero para receber o embrião, caso ocorra fertilização.

Por convenção, o 1º dia da menstruação é considerado o 1º dia do ciclo. A duração do ciclo normal varia de 21 a 35 dias (média de 28 dias). O fluxo menstrual dura aproximadamente dois a seis dias, com uma perda sanguínea de 20 a 60 ml (**QUADRO DE CONCEITOS II** e **Tabela 3**).

DIVISÃO DO CICLO MENSTRUAL

CICLO OVARIANO

Pode ser subdividido em três fases: *folicular*; *ovulatória* e *lútea*. 

QUADRO DE CONCEITOS II CICLO MENSTRUAL NORMAL

DURAÇÃO DO CICLO MENSTRUAL	21 a 35 dias (*), média de 28 dias
DURAÇÃO DO FLUXO MENSTRUAL	2 a 6 dias
PERDA SANGUÍNEA	20 a 60 ml
FASES DO CICLO OVARIANO	Folicular e Lútea (*)
FASES DO CICLO UTERINO	Proliferativa, Secretora, Menstrual (*)

Fonte: Tratado de Ginecologia (Berek & Novak, 2012).
(*). Divergências na literatura listadas ao final do capítulo.

Tab. 3

CARACTERÍSTICAS DO CICLO MENSTRUAL			
	Fases Menstruais		
	1-5	6-14	15-28
Fase ovariana	Folicular inicial	Folicular	Lútea
Fase endometrial	Menstrual	Proliferativa	Secretora
Estrogênio/progesterona	Níveis baixos	Estrogênio	Progesterona

Fonte: Williams de Ginecologia, 2012.

A fase folicular se estende do 1º dia da menstruação até o dia do pico de LH, no meio do ciclo, inclusive.

A fase ovulatória inclui três fenômenos principais, a saber: recomeço da meiose I (do oócito no estágio de diplóteno) após o pico de LH; pequeno aumento na produção de progesterona 12 a 24 horas antes da ovulação (luteinização); e rotura folicular propriamente dita.

Já a fase lútea compreende o período da ovulação até o aparecimento da menstruação.

No entanto, há referências que incluem apenas duas fases (folicular e lútea). Neste caso, a fase folicular consistirá no período em que o folículo dominante é selecionado e desenvolvido até se tornar um folículo maduro. Já a fase lútea compreenderá o período da ovulação até o aparecimento da menstruação.

CICLO UTERINO



Também pode ser dividido em três fases: *proliferativa*, *menstrual* e *secretora*. No entanto, de forma análoga ao que acontece no ciclo ovariano, alguns autores consideram apenas duas fases (proliferativa e secretora).

CICLO OVARIANO

O desenvolvimento folicular é um processo contínuo e dinâmico que só se interrompe quando a reserva ovariana chega ao fim, isto é, os folículos crescem e entram em atresia continuamente, mesmo durante a infância pré-puberal, gestação, ciclos anovulatórios, uso de anticoncepcional oral e perimenopausa.

A seguir, será esmiuçado o ciclo ovariano, o qual, para fins didáticos, será dividido em três fases. Cada fase será esmiuçada com enfoque principal nas mudanças dos ovários e dos hor-

mônios hipofisários que governam todo o padrão hormonal do ciclo.

Além disso, será dada ênfase às etapas sequenciais do desenvolvimento folicular.

FASE FOLICULAR

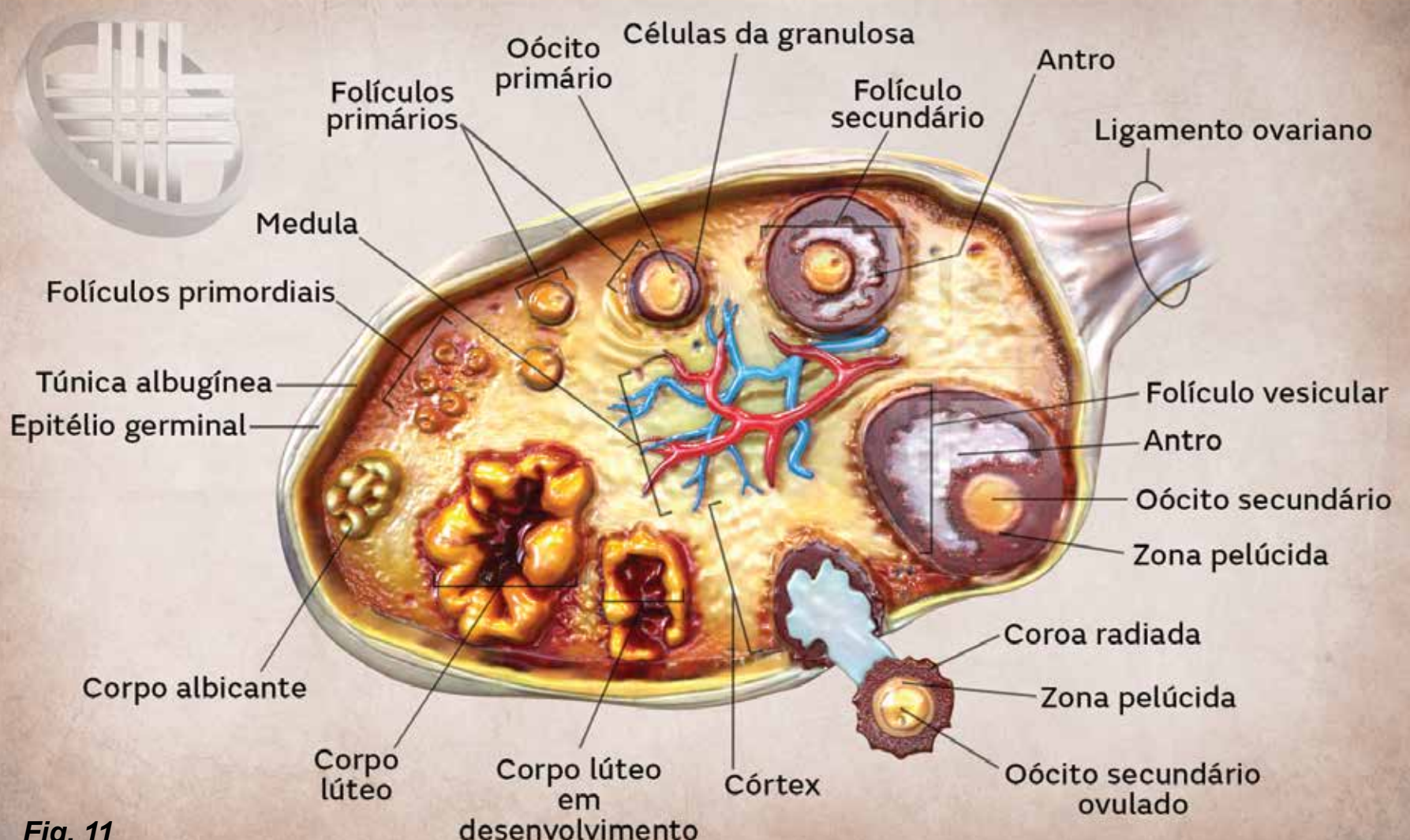
A fase folicular é a primeira do ciclo menstrual. Nessa fase, acontece uma sequência ordenada de eventos, que assegura o recrutamento de uma nova coorte de folículos para a seleção do folículo dominante. Nela, o folículo destinado à ovulação passa pelos estágios de folículo primordial, folículo primário, folículo pré-antral, antral e pré-ovulatório – **FIGURA 11**. O resultado final desse desenvolvimento folicular é, comumente, um único folículo maduro viável. Este processo dura cerca de 10 a 14 dias. Vale lembrar que a duração do ciclo menstrual é determinada pela variação na duração da fase folicular, ou seja, o tempo necessário para que o folículo se desenvolva e atinja sua maturidade.

Na verdade, o sinal para o recrutamento folicular inicia-se na fase lútea do ciclo precedente, com a diminuição da progesterona, do estradiol e da inibina A. Como consequência, o retrocontrole negativo sobre o FSH é liberado, e se observa um aumento do FSH nos primeiros dias da fase folicular. Seu aumento é o sinal para o recrutamento folicular. Aproximadamente 15 ou mais folículos são recrutados a cada ciclo.

FOLÍCULO PRIMORDIAL

É o primeiro estágio do desenvolvimento folicular. Ele consiste em um oócito, paralisado no estágio diplóteno da prófase I meiótica, envolto por uma única camada fusiformes de células da granulosa. A fase inicial do crescimento folicular envolve respostas que não dependem da regulação hormonal. O mecanismo regulador do crescimento parece se encontrar

Anatomia Ovariana e Etapas Sequenciais do Desenvolvimento Folicular



no próprio ovário. As primeiras modificações ocorrem no oócito com síntese de RNA e proteínas. Há também uma mudança no formato das células da granulosa que adquirem aspecto cuboide. Nesse momento, surgem junções entre as células da granulosa e o oócito que permitem trocas de nutrientes.

FOLÍCULO PRIMÁRIO

O folículo primordial torna-se um folículo primário com a multiplicação das células da granulosa. Neste estágio, a unidade folicular consiste em oócito, duas ou mais camadas de células da granulosa (camadas de células cuboides) e membrana basal.

Uma importante mudança que ocorre nesta fase é a diferenciação das células do estroma em teca interna e teca externa, que independe da estimulação pelas gonadotrofinas.

Há um padrão de crescimento limitado, que pode ser rapidamente seguido de atresia. Esse padrão só é interrompido se, a partir deste estágio, o grupo de folículos responde a uma elevação do FSH, e é incentivado ao crescimento. A fase lútea do ciclo precedente cursa com diminuição da progesterona, do estradiol e da inibina A, e permite a elevação do FSH.

FOLÍCULO PRÉ-ANTRAL

A partir do momento que o crescimento folicular passa a ser acelerado pelo FSH, o folículo progride ao estágio pré-antral. Caracteristicamente, nesse estágio, células da granulosa tornam-se cuboidais e apresentam-se em várias camadas. Secretam uma matriz glicoproteica, chamada de

Zona Pelúcida. Células do estroma ovariano incorporam-se ao folículo formando nova camada, Teca. Esta subdivide-se em interna e externa.

As células da granulosa deste folículo são capazes de sintetizar todas as três classes de esteroides. Entretanto, são produzidos mais estrogênios, em relação a androgênios e progestagênios.

Nesta etapa, a ação da enzima aromatase, que age convertendo androgênios em estrogênios nas células da granulosa (aromatização), é imprescindível e é induzida pela ação do FSH. Este age nas células da granulosa através de receptores. O aumento dos níveis de FSH e de estrógenos, que estão sendo produzidos, estimula um aumento do número desses receptores.

FOLÍCULO ANTRAL

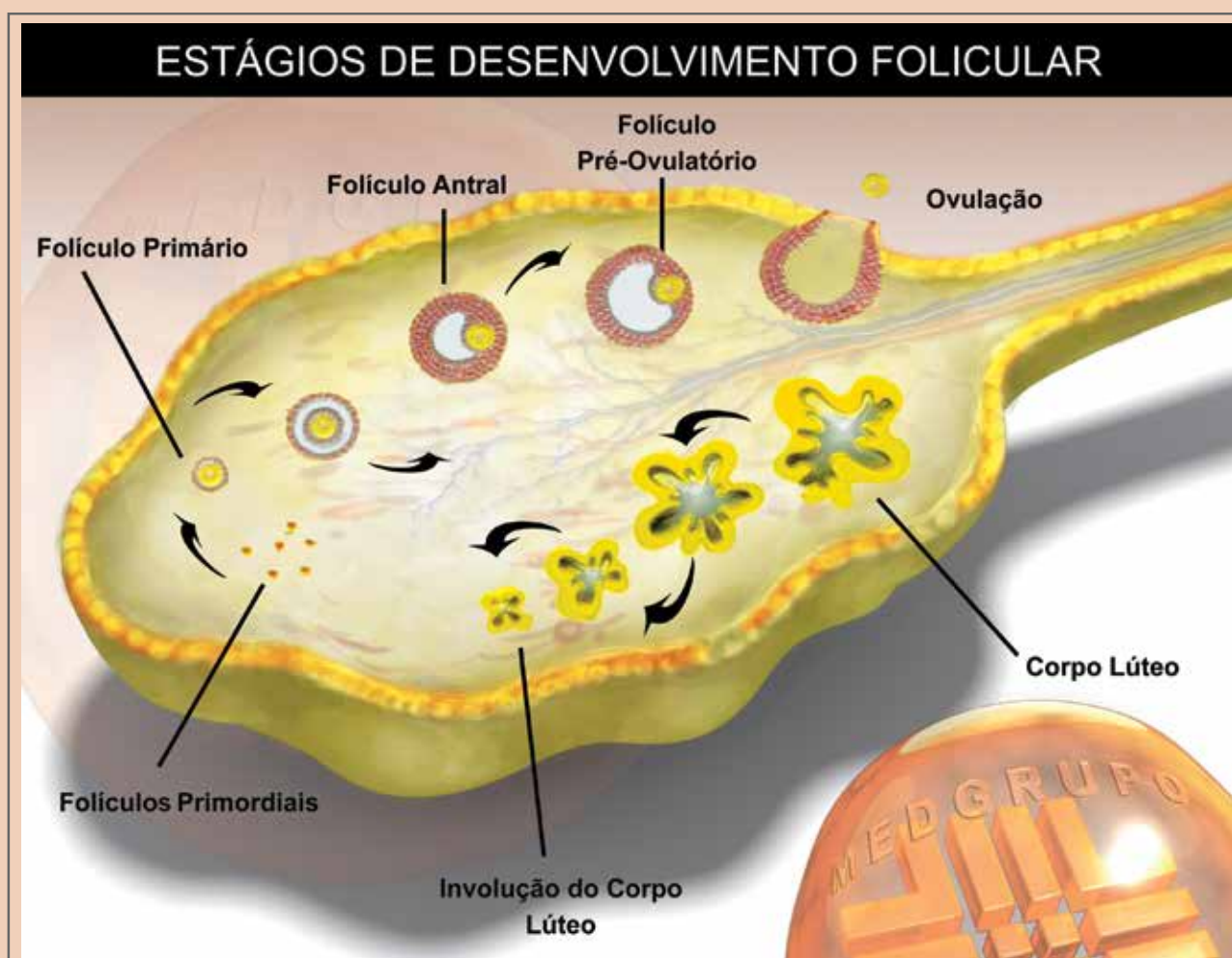
A influência sinérgica do estrogênio e do FSH promove um aumento na produção de líquido folicular, que se acumula nos espaços intercelulares da granulosa que, posteriormente, se coalesce e forma uma cavidade líquida, o antro folicular, rico em estrogênios produzidos pelas células da granulosa. Essa sucessão de eventos origina folículo antral. As células da granulosa que circundam os oócitos passam a ser chamadas de *cumulus ooforus*. Este folículo possui a maior taxa de proliferação da granulosa, contém concentrações de estrogênio mais elevadas e, conseqüentemente, possui oócitos de melhor qualidade.

Na presença de FSH, o estrogênio passa a ser o elemento dominante no líquido folicular. Na ausência de FSH, o androgênio predomina. E um microambiente androgênico opõe-se à proliferação da granulosa e acarreta degeneração do oócito.

SAIBA MAIS... SOBRE O CRESCIMENTO FOLICULAR...

Os folículos primordiais possuem apenas uma camada de células da granulosa e estão em repouso. Com o início do crescimento folicular, passam pelos seguintes estágios: folículo primário (0,1 mm), folículo pré-antral (0,2 mm) e folículo antral inicial (2 mm).

A folliculogênese inicial independe do estímulo das gonadotrofinas. O crescimento folicular a partir do estágio de folículo pré-antral é acelerado pelo FSH e, portanto, passa a depender das gonadotrofinas produzidas na hipófise.



SAIBA MAIS...

SOBRE O SISTEMA DE DUAS CÉLULAS, DUAS GONADOTROFINAS...

A produção de estrogênio pelo folículo pré-antral e pelo folículo antral é explicada pela teoria das duas células, duas gonadotrofinas. Essa teoria afirma que há uma subdivisão e uma atividade de síntese de hormônios esteroides em compartimentos no folículo em desenvolvimento. A interação entre os compartimentos da granulosa e da teca, com a consequente produção de estrogênios, torna-se totalmente funcionante com o desenvolvimento antral tardio.

Nos folículos pré-antrais e antrais, os receptores para LH estão presentes apenas nas células da teca e os receptores para o FSH apenas nas células da granulosa. O aparecimento dos receptores para LH nas células da teca é mediado pelos genes P450cc e 3 beta-hidroxisteroide.

Em resposta ao LH, as células da teca são estimuladas a produzir androgênios. Estes, portanto, são produzidos na teca a partir do colesterol, cuja entrada na célula é mediada pelo LH. Como a granulosa não produz androgênios, estes são transportados às células da granulosa e utilizados como substratos na produção de estrona e estradiol, através da aromatização induzida pelo FSH. A conversão de um microambiente androgênico em estrogênico, imprescindível ao desenvolvimento folicular, depende de alguns fatores, a saber: sensibilidade crescente do folículo ao FSH (mediada pelo próprio FSH) e pela crescente influência do estrogênio.

**NÃO ESQUEÇA**

Há um delicado equilíbrio entre os níveis de androgênios e estrogênios para que ocorra um perfeito desenvolvimento folicular. Um aumento dos níveis de androgênios pode superar a capacidade de aromatização da granulosa, e levar ao desenvolvimento de um ambiente androgênico e à atresia folicular.

Desse modo, o sucesso do desenvolvimento folicular depende de sua capacidade de transformar seu microambiente androgênico em um microambiente estrogênico.

Assim, memorize:

- Os androgênios em baixa concentração servem de substrato para a produção de estrogênios por aromatização.
- Os androgênios em níveis muito elevados, pela limitada capacidade de aromatização dos folículos, tornam o microambiente folicular muito androgênico e causam atresia.


FOLÍCULO PRÉ-OVULATÓRIO

Neste estágio, as células da granulosa tornam-se maiores e as da teca ricamente vascularizadas. O oócito prossegue com a meiose e quase completa a sua divisão reducional.

SAIBA MAIS...

SOBRE A SELEÇÃO DO FOLÍCULO DOMINANTE

O mecanismo da dominância folicular permanece desconhecido, mas provavelmente está relacionado ao maior número de receptores de FSH no folículo dominante. Este folículo caracteriza-se por uma maior atividade da enzima aromatase (que lhe permite uma maior produção de estradiol), um maior número de receptores de FSH e por uma expressão de receptores de LH também nas células da granulosa.

A conversão em um folículo com microambiente estrogênico seleciona este folículo e o destina a ovular. Esta seleção é estabelecida durante o período que vai do quinto ao sétimo dia do ciclo. 

O processo de seleção folicular é resultado de duas ações estrogênicas:

- Uma interação local com o FSH, dentro do folículo;
- Um efeito a nível hipotalâmico-hipofisário na produção de FSH.

Enquanto o estrogênio exerce influência positiva, de sinergismo, na ação do FSH dentro do folículo selecionado, em maturação, seu efeito de retrocontrole negativo sobre o FSH serve para remover o suporte de gonadotrofinas dos outros folículos. Assim, o estrogênio age na hipófise diminuindo a produção de FSH e reduz sua ação nestes folículos, levando à formação de um microambiente androgênico dentro de cada um deles, com resultante atresia.

Além da redução da ação das gonadotrofinas, a ação dos esteroides ovarianos e de fatores parácrinos e autócrinos também está envolvida na atresia folicular. Dessa maneira, a retroação negativa do estrogênio sobre o FSH serve para inibir o desenvolvimento de todos, menos do folículo dominante. O folículo selecionado, então, permanece dependente do FSH e precisa completar seu desenvolvimento até o estágio pré-ovulatório, mesmo com níveis decrescentes de FSH no plasma. Isto é possível, pois ele tem duas vantagens significativas sobre os outros:

- Maior número de receptores de FSH;
- Maior ação local do FSH, devido à maior concentração intrafolicular de estrogênio.

Aliada às vantagens citadas anteriormente, a vascularização na teca aumenta à medida que cresce o folículo dominante. Com isso há um fluxo preferencial de gonadotrofinas para este folículo.

Por outro lado, no estágio final do desenvolvimento do folículo antral, o FSH induz o aparecimento de receptores de LH também nas células da granulosa, o que permite que o folículo responda melhor ao pico de LH no meio do ciclo, responsável pela ovulação.

Próximo da maturação, o folículo pré-ovulatório, que corresponde ao folículo maduro e que é também denominado de folículo de *Graaf*, produz quantidades cada vez maiores de estrogênio. Durante a fase folicular tardia, os níveis de estrogênio aumentam rapidamente, e atingem seu pico cerca de três dias antes da ovulação. Vale salientar que a concentração e o tempo de duração da elevação do estradiol são determinantes para a liberação do LH. Para tanto, a concentração de estradiol deve ser maior do que 200 pg/ml, que deve persistir por aproximadamente 50 horas.

A interação do LH com seus receptores promove luteinização das células da granulosa no folículo dominante, que resultam na produção de progesterona. Ocorre, então, um pequeno au-

mento na produção de progesterona que começa a ser detectado 12-24 horas antes da ovulação.

A progesterona facilita a retroação positiva do estradiol, age diretamente na hipófise e contribui para a elevação do FSH e do LH, observada no meio do ciclo menstrual.

As células da teca dos folículos em atresia, sob ação do LH, aumentam a produção de androgênios, elevando os níveis destes no plasma. Este fato pode estimular a libido da mulher, e aumentar a frequência de relações sexuais no período pré-ovulatório.

O **QUADRO DE CONCEITOS III** resume os principais eventos da fase folicular.

QUADRO DE CONCEITOS III RESUMO DA FASE FOLICULAR

A fase folicular consiste no período em que o folículo dominante é selecionado e desenvolvido até se tornar um folículo maduro. Esta fase não sofre alterações, em termos de definição, quando são consideradas duas ou três fases no ciclo ovariano.

O aumento do FSH é o sinal para o recrutamento folicular.

O FSH aumenta a produção estrogênica, promove o crescimento da granulosa e estimula a atividade da aromatase. Ao longo desse processo, o FSH e o estrogênio aumentam a quantidade de receptores para FSH.

O FSH promove uma multiplicação das células cuboides da granulosa e uma diferenciação das células estromais circunjacentes em camadas celulares concêntricas denominadas de teca interna e teca externa.

As células da teca produzem androstenediona e testosterona sob efeito do LH.

As células da granulosa produzem estradiol a partir dos androgênios, sob estímulo da aromatase (dependente de FSH).

O folículo dominante caracteriza-se por uma maior atividade da enzima aromatase (que lhe permite uma maior produção de estradiol), um maior número de receptores de FSH e por uma expressão de receptores de LH também nas células da granulosa.

IMPORTANTE

PERÍODO DE TEMPO ENTRE O ESTADO DE FOLÍCULO PRIMÁRIO AO PRÉ-OVULATÓRIO

O processo de desenvolvimento folicular é complexo e dinâmico.


Uma vez iniciado o crescimento de um folículo, ele não estaciona, quer dizer, continua até que ocorra ovulação ou atresia. Da coorte de folículos que inicia o crescimento, apenas um será selecionado para ser o dominante e atingir a ovulação e, uma vez determinada essa dominância, os outros entrarão em atresia. O período de tempo transcorrido entre o estado de um folículo primário até o pré-ovulatório é de 85 dias. A maioria deste tempo independe da ação de gonadotrofinas, já que o bloqueio de gonadotrofinas ou a injeção de gonadotrofinas exógenas não altera o número de folículos que iniciam o crescimento. Entretanto, a partir de um determinado momento, a presença de FSH se torna essencial para que aquela coorte de folículos recrutada continue em crescimento e o folículo selecionado à dominância atinja a ovulação. Na ausência dos níveis necessários de FSH, toda coorte estará fadada à apoptose.

As alterações hormonais no início do ciclo menstrual provavelmente são as responsáveis para que um grupo de folículos que já iniciou o seu crescimento há aproximadamente 85 dias, continuem o seu desenvolvimento e, a partir de então, a influência das gonadotrofinas se torna essencial para que o desenvolvimento folicular continue. Na fase lútea tardia do ciclo prévio, a queda nos níveis de estrogênio, progesterona e inibina A, promoveu uma elevação nos níveis de FSH e, a elevação deste hormônio que ocorre pouco antes da menstruação e se mantém no início do ciclo, é que permite o desenvolvimento folicular nesta fase. Assim, pelos motivos expostos, todo desenvolvimento folicular não acontece apenas nos 10 a 14 dias da fase folicular.

FASE OVULATÓRIA

A ovulação acontece como resultado da ação simultânea de diversos mecanismos que ocorrem no folículo dominante, que estimulam a sua maturação e induzem a rotura folicular. Somente o folículo que atinge seu estágio final de maturação é capaz de se romper. O marcador fisiológico mais importante da aproximação da ovulação é o pico de LH do meio do ciclo, o qual é precedido por aumento acelerado do nível de estradiol. Sabidamente, o folículo pré-ovulatório produz, com a síntese crescente de estradiol, seu próprio estímulo ovulatório. O pico de estradiol estimula o pico de LH e, conseqüentemente, a ovulação.

A concentração e o tempo de duração da elevação do estradiol são determinantes para a liberação do LH. Para tanto, a concentração de estradiol deve ser maior do que 200 pg/ml, que deve persistir por aproximadamente 50 horas.

A ovulação ocorre aproximadamente 32 a 36 horas após o início da elevação dos níveis de LH e cerca de 10 a 12 horas após seu pico máximo. O pico de LH tem a duração aproximada de 48 a 50 horas. 

No momento da ovulação, dentro do microambiente do folículo dominante, ocorrem três fenômenos principais:

RECOMEÇO DA MEIOSE

O oócito permanece no estágio diplóteno da meiose I até a onda de LH, quando ocorre a retomada da meiose e o oócito torna-se apto para fertilização. Este processo de retomada da meiose é mais uma interrupção da inibição do que propriamente um fenômeno estimulado. O oócito reassume a maturação nuclear, acontece a transição da prófase I para a metáfase I e a extrusão do primeiro corpúsculo polar na metáfase II. Estes fatos ocorrem em sincronia com a maturação citoplasmática e da zona pelúcida no preparo para a fecundação. A meiose só se completa após a penetração do espermatozoide e a liberação do segundo corpúsculo polar.

LUTEINIZAÇÃO

Um pequeno aumento da progesterona ocorre 12 a 24 horas antes da ovulação. Este aumento da progesterona antes da ovulação tem importância na indução da onda de FSH e LH, pelo aumento do *feedback* positivo do estradiol na ação desses hormônios. O pico do FSH acompanhado do LH não ocorre sem um aumento pré-ovulatório nos níveis da progesterona. Por outro lado, a elevação progressiva na progesterona pode atuar de modo a terminar o pico de LH, pois, sob concentrações mais elevadas, é exercido um efeito de *feedback* negativo.

Além de seus efeitos centrais, a progesterona aumenta a distensibilidade da parede folicular. A parede torna-se delgada e estirada, e a expulsão do oócito ocorre após a ação de enzimas proteolíticas que digerem o colágeno. A produção dessas enzimas é induzida pela ação das gonadotrofinas (LH e FSH) e da progesterona.

OVULAÇÃO

O processo de ovulação é comparado a uma reação inflamatória, na medida em que ambos envolvem componentes como neutrófilos, histamina, bradicinina, enzimas e citocinas.

Desde a fase folicular, sob ação das gonadotrofinas no folículo, há acúmulo de prostaglandinas E e F e produção de grande quantidade de fator ativador de plasminogênio, conseqüentemente plasmina e outras proteases, as quais ativam a collagenase que irá digerir o colágeno presente na parede do folículo, o que facilita a liberação do oócito.

O FSH e LH estimulam também a produção e o depósito de ácido hialurônico em volta do oócito e dentro da coroa radiada, dispersam e separam o complexo cúmulo-oóforo da membrana da granulosa.



LEMBRE-SE

O pico de LH faz o oócito reassumir a meiose, estimula a síntese de prostaglandinas e luteiniza as células da granulosa que, por sua vez, sintetizam a progesterona.

IMPORTANTE

Os extremos da vida reprodutiva, logo após a menarca e na perimenopausa, caracterizam-se por uma concentração maior de ciclos anovulatórios ou irregulares.

O **QUADRO DE CONCEITOS IV** resume os principais eventos da fase ovulatória.

QUADRO DE CONCEITOS IV

RESUMO DA FASE OVULATÓRIA

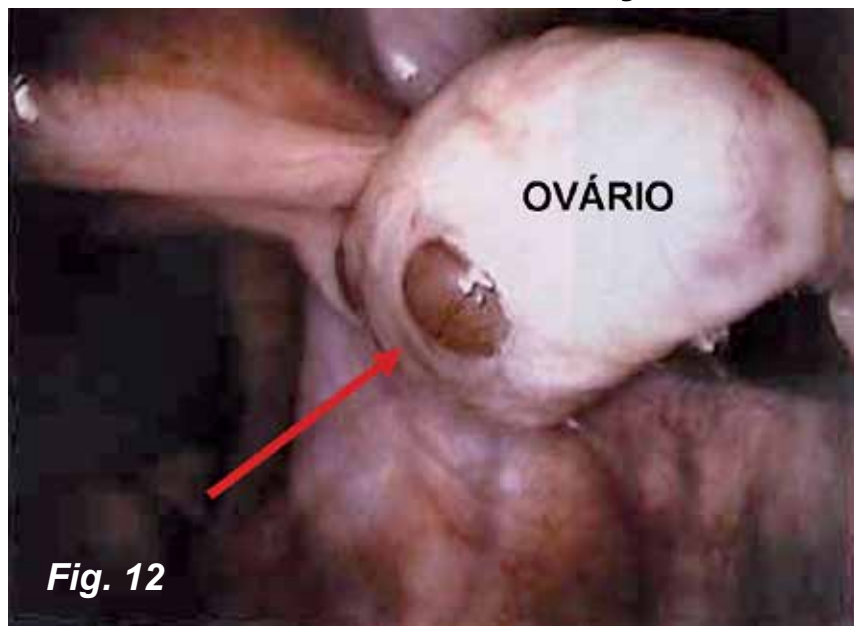
Caracteriza-se pela retomada da meiose do oócito que estava paralisado na fase diplóteno da prófase I, que se inicia pelo pico de LH.



Ocorre aproximadamente 32 a 36 horas após o início da elevação dos níveis de LH e cerca de 10 a 12 horas após seu pico máximo.

Sob ação sinérgica das prostaglandinas E e F e do LH, acontece contração das células musculares da parede folicular, já enfraquecida, com extrusão do oócito, ocorrendo dessa forma a ovulação (**FIGURA 12**).

VISÃO VIDEOLAPAROSCÓPICA DA IMINÊNCIA DA OVULAÇÃO



Paralelamente às mudanças estruturais que ocorrem durante o processo ovulatório, que envolvem a ação das proteases, ocorrem modificações importantes no fluxo sanguíneo do ovário. Vários mediadores produzidos e liberados pelo ovário após o pico pré-ovulatório de LH, como as prostaglandinas, a histamina, os neuropeptídeos e o óxido nítrico exercem um efeito sobre o sistema vascular do folículo. Observa-se, então, um aumento do fluxo sanguíneo intrafolicular, além de um aumento na permeabilidade capilar.

A ruptura folicular se acompanha de eliminação do óvulo e do líquido folicular para a cavidade peritoneal. Pode haver uma irritação local e, conseqüentemente, a dor abdominal (dor do meio ou *Mittelschmerz*) referida por algumas mulheres. Tão logo isso ocorra, o óvulo é apreendido pelas fimbrias tubárias, e fica à mercê dos movimentos das tubas e do epitélio ciliar.

FASE LÚTEA

Sua duração é normalmente fixa e é de 14 dias. O aumento dos níveis de progesterona de forma aguda caracteriza esta fase. O pico máximo ocor-

re em torno do oitavo dia após a ovulação, coincidentemente com os maiores níveis estrogênicos e com a maior vascularização do endométrio.

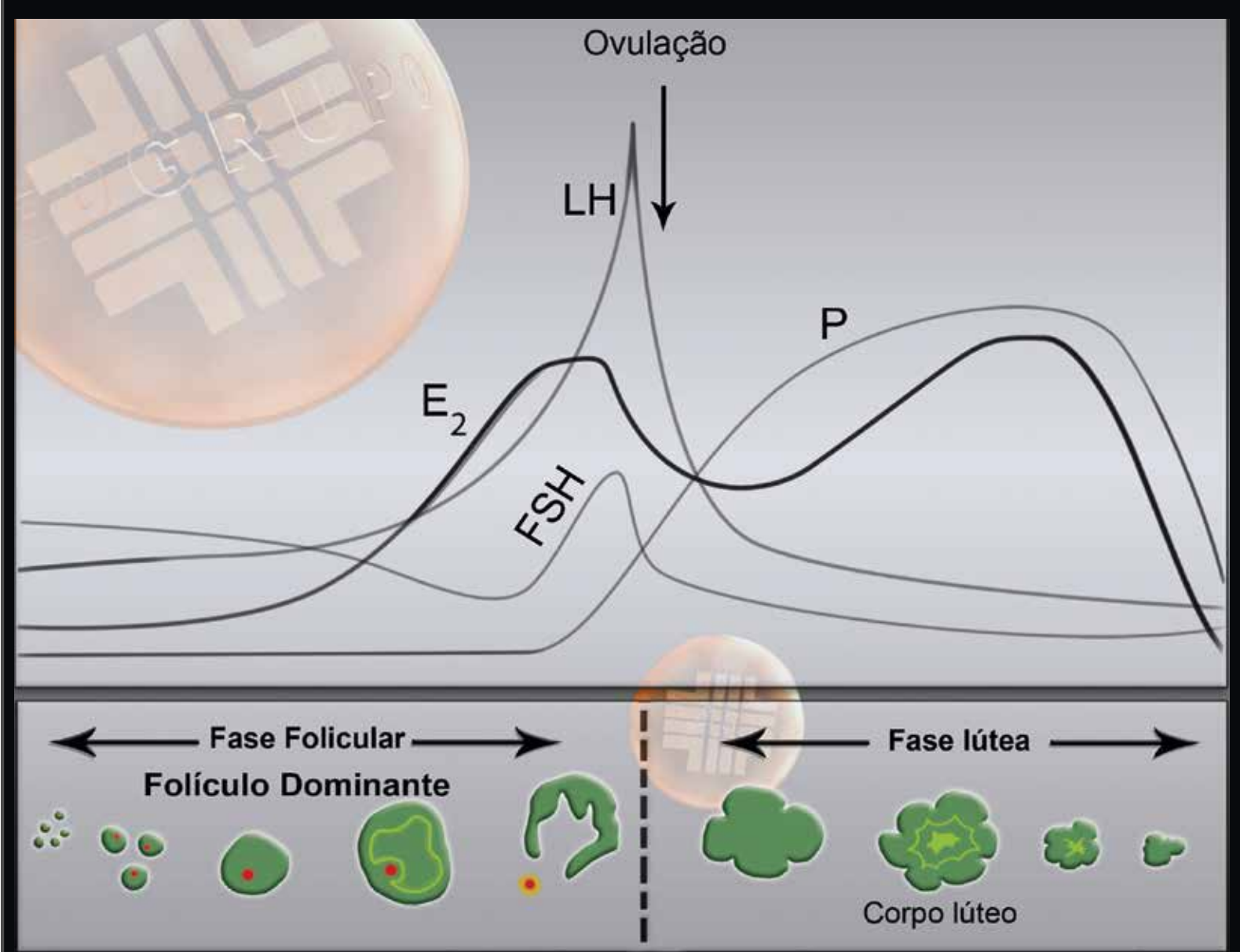
Uma vez liberado o oócito, a estrutura dominante passa a ser chamada de corpo lúteo ou corpo amarelo. Antes da ruptura do folículo e liberação do óvulo, as células da granulosa começam a aumentar de tamanho e assumem um aspecto caracteristicamente vacuolado, associado ao acúmulo de pigmento amarelo, a luteína. O fator determinante da nomenclatura desta fase e do corpo amarelo é o acúmulo desse pigmento amarelado, a luteína, nas células da granulosa.

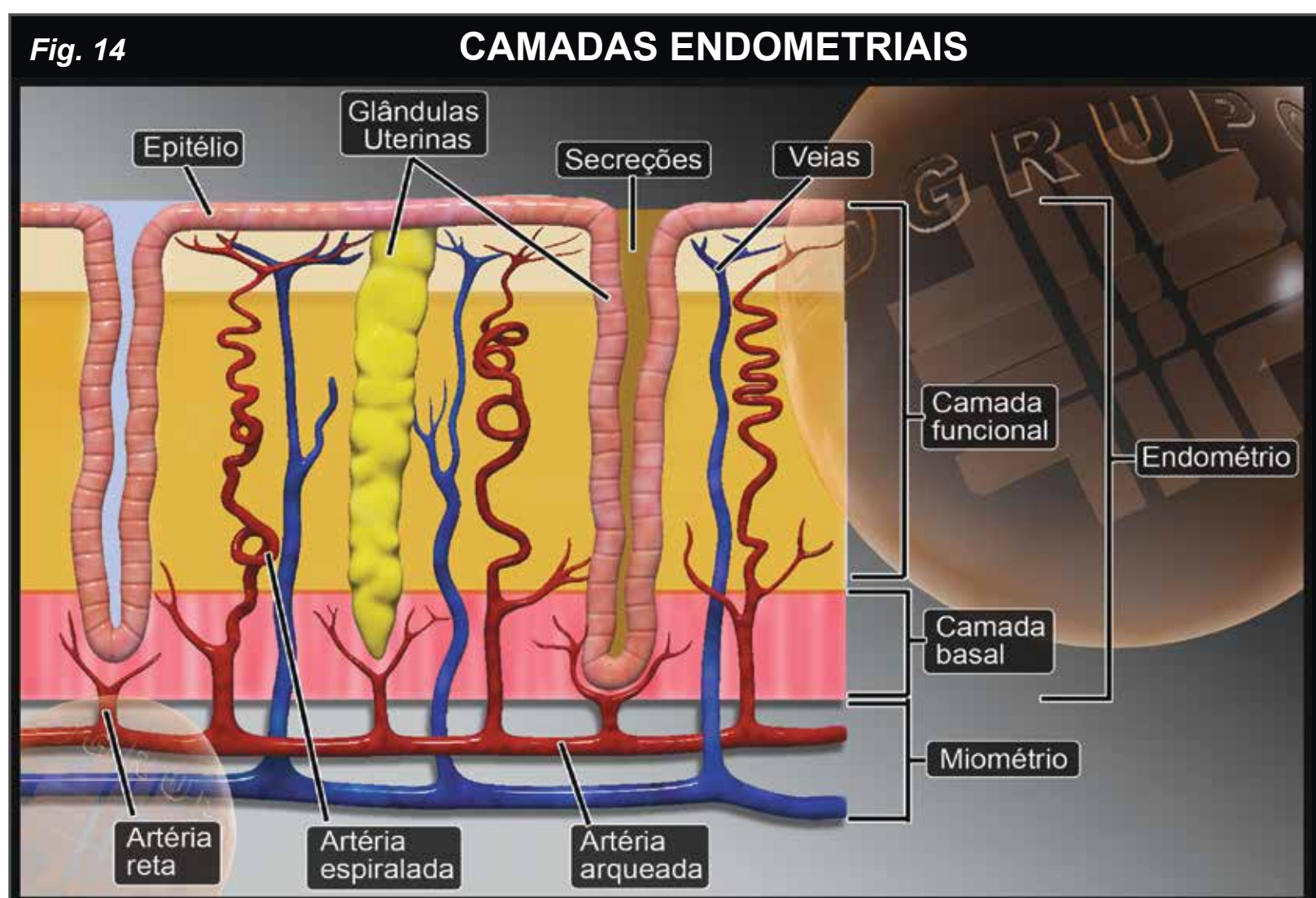
O aumento na vascularização local favorece o aporte do LDL-colesterol, substrato importante na síntese de progesterona. Sob influência de fatores que induzem a angiogênese, os capilares penetram na granulosa, atingem a cavidade central e, usualmente, preenchem-na com sangue. Ocasionalmente, o crescimento dos vasos e o sangramento resultarão em uma hemorragia seguida de emergência cirúrgica, que pode se apresentar em qualquer momento da fase lútea (corpo lúteo hemorrágico).

O funcionamento lúteo normal requer um desenvolvimento folicular pré-ovulatório adequado, sobretudo um estímulo apropriado de FSH e um ininterrupto apoio tônico do LH, o que resulta em síntese e secreção adequada de estradiol e progesterona. Sabe-se da necessidade de estrogênio para a síntese de receptores de progesterona no endométrio. O estrogênio da fase lútea é necessário para que ocorram as alterações induzidas pela progesterona no endométrio após a ovulação. Uma quantidade inadequada de receptores de progesterona pode levar a uma preparação inadequada do endométrio, e representar, portanto, uma possível causa de abortamento precoce.



Fig. 13

CICLO OVARIANO





A cada pulso de LH existe um aumento na concentração de progesterona. A progesterona atua tanto centralmente quanto no interior do ovário, na supressão de novos crescimentos foliculares. Estes pulsos de LH são maiores no início da fase lútea e diminuem gradativamente até valores baixos na fase lútea tardia, que favorece a atuação de fatores que levam à luteólise. Como consequência, o corpo lúteo entra em processo de degeneração. Caso ocorra gravidez, o hCG mantém o funcionamento lúteo até que a esteroidogênese placentária se estabeleça plenamente.

 A regressão do corpo lúteo, que ocorre ao final da fase lútea, em período que varia de 12 a 16 dias após a ovulação, leva a uma queda dos níveis circulantes de estradiol, progesterona e inibina A. O decréscimo da inibina A remove a influência supressora sobre a secreção de FSH pela hipófise e este volta a se elevar alguns dias antes da menstruação. Além disso, o decréscimo do estradiol e da progesterona permite um aumento nos pulsos de GnRH pelo hipotálamo, o que corresponde a mais um estímulo para a produção de FSH. O aumento do FSH protege um grupo de folículos da atresia. Esse fato permite a seleção de um folículo dominante, e todo o processo se reinicia. 

O **QUADRO DE CONCEITOS V** resume os principais eventos da fase lútea.

QUADRO DE CONCEITOS V

RESUMO DA FASE LÚTEA

Quando são consideradas apenas duas fases do ciclo ovariano, a fase lútea compreende o período da ovulação até o aparecimento da menstruação.

Quando são consideradas três fases, a fase lútea consiste no período em que o folículo ovulatório se converte em corpo lúteo.

O aumento dos níveis de progesterona de forma aguda caracteriza este período do ciclo menstrual.

A **FIGURA 13** ilustra as mudanças cíclicas dos principais hormônios ovarianos e hipofisários durante o ciclo ovariano.

CICLO UTERINO

DIVISÃO HISTOLÓGICA

Em um ciclo menstrual ovulatório, ocorrem alterações anatômicas e funcionais específicas nos componentes glandulares, vasculares e estromais do endométrio para implantação. Essas alterações endometriais definem o ciclo uterino e espelham a atividade do estradiol e da progesterona.

O estroma endometrial é constituído de uma matriz de tecido conectivo dispersa entre fibras colágenas e elásticas. Histologicamente, há três camadas no endométrio:

PROFUNDA OU BASAL

Não responde funcionalmente aos hormônios ovarianos, inclui os fundos de saco glandulares.

MÉDIA OU ESPONJOSA

Ocupa a maior parte da espessura do endométrio e reage intensamente aos estímulos hormonais.

SUPERFICIAL OU COMPACTA

Inclui a região do colo das glândulas bem como o epitélio superficial.

DIVISÃO MORFOFUNCIONAL

Do ponto de vista morfofuncional, o endométrio pode ser dividido:

CAMADA FUNCIONAL

A porção cíclica do endométrio é denominada camada (decídua) funcional. Compreende os dois terços superiores do endométrio. A finalidade da camada funcional é preparar-se para a implantação do embrião em fase de blastocisto. Ela é composta por duas camadas: uma localizada mais profundamente, camada esponjosa, e outra camada mais superficial e compacta, camada compacta.

CAMADA BASAL

A decídua (camada) basal, terço inferior do endométrio, sofre pouca variação ao longo do ciclo menstrual e é responsável pela regeneração do endométrio após a menstruação (**FIGURA 14**).

FASES DO CICLO UTERINO

Para fins didáticos, será apresentada a classificação em três fases. Essas fases histológicas são determinadas pelos diferentes estímulos dos hormônios produzidos pelos ovários: endométrio menstrual, endométrio proliferativo, endométrio secretor (**FIGURA 15**).

ENDOMÉTRIO MENSTRUAL

Caracteriza-se por uma ruptura irregular do endométrio, que ocorre pela interrupção da secreção das glândulas endometriais na ausência de implantação embrionária.

Esta sequência de eventos ocorre devido ao término da vida funcional do corpo lúteo, o que ocasiona a redução da produção de estrogênio e progesterona. A diminuição dos níveis desses hormônios leva a reações vasomotoras, perda decidual e à menstruação. Os espasmos vasculares levam à isquemia e à perda de tecido. Há também ruptura de lisossomas e liberação de enzimas proteolíticas que provocam destruição local adicional de tecido.

Prostaglandinas são produzidas durante todo o ciclo menstrual, mas apresentam maior concentração no período menstrual. A PGF2alfa é um potente vasoconstrictor que intensifica os espasmos arteriolar, causa isquemia adicional do endométrio e leva à ocorrência de contrações miometriais. Estas contrações podem servir para expelir fisicamente o tecido endometrial que descama do útero.

O fluxo menstrual para como resultado dos efeitos combinados da vasoconstrição prolongada, colapso tecidual, estase vascular e reparação induzida pela ação estrogênica.

A camada basal do endométrio permanece intacta, e pode assim iniciar a reparação da camada funcional.



ATENÇÃO

Quando são consideradas três fases no Ciclo Uterino, a fase menstrual é a primeira.

Por outro lado, quando são consideradas apenas duas fases no Ciclo Uterino, a fase proliferativa é a primeira.

ENDOMÉTRIO PROLIFERATIVO

Corresponde à fase folicular no ovário. Após três a quatro dias de menstruação, o endométrio inicia sua regeneração, e cresce rapidamente em resposta ao estímulo estrogênico. No início, as glândulas endometriais são pequenas, tubulares e curtas. No final desta fase, tornam-se alongadas e tortuosas. O estroma é denso.

O endométrio no início da fase folicular possui aproximadamente 2 mm de espessura, e atinge cerca de 10 mm no período pré-ovulatório. A modificação predominante dessa fase consiste na transformação das glândulas endometriais inicialmente retas, estreitas e curtas em estruturas mais longas e tortuosas.

Outra característica importante é o aumento das células ciliadas e microvilosas, importantes para a fase seguinte do endométrio, a fase secretora.

ENDOMÉTRIO SECRETOR

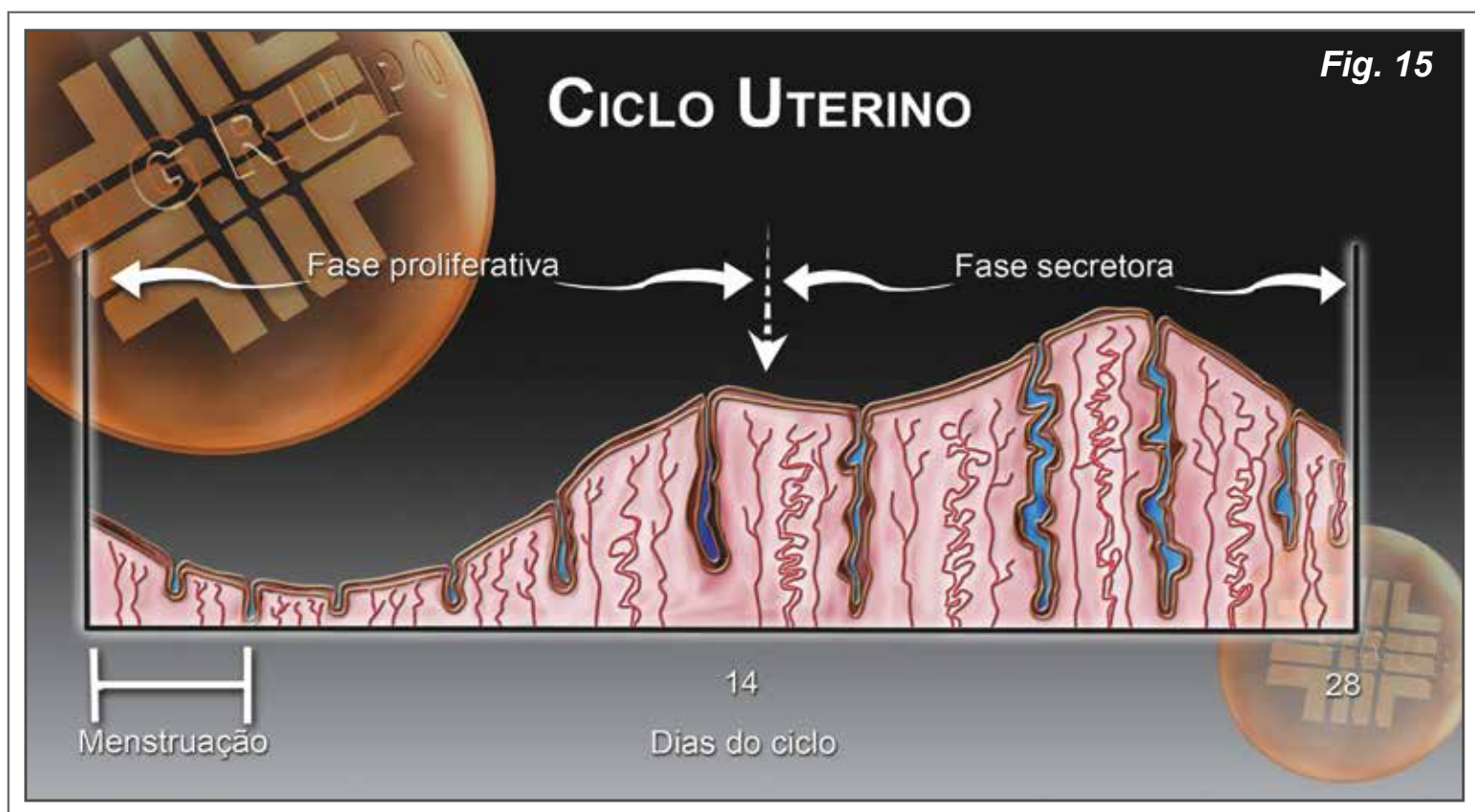
Corresponde à fase lútea no ovário. Caracteriza-se pela atuação da progesterona produzida pelo corpo lúteo em contraposição à ação estrogênica. As glândulas endometriais se encontram em processo progressivo de dilatação, tornando-se cada vez mais tortuosas. O estroma é edemaciado. Os vasos sanguíneos apresentam-se espiralados.

As células das glândulas endometriais formam vacúolos característicos, contendo glicogênio com coloração positiva pelo ácido periódico de Schiff. No início, estes vacúolos aparecem sob o núcleo e depois seguem em direção à luz glandular. O estroma permanece inalterado até o sétimo dia após a ovulação, quando se inicia edema progressivo do tecido. Nesse mesmo período, a atividade secretora das glândulas costuma ser máxima e o endométrio já se encontra preparado para a implantação do blastocisto.

EXPRESSÃO DE RECEPTORES HORMONAIS NO ENDOMÉTRIO

A expressão de receptores de estrogênio e progesterona também varia durante o ciclo menstrual.

A concentração de Receptores de Estrogênio (RE) é alta na fase proliferativa e diminui após a ovulação, o que reflete a ação supressiva da progesterona sobre estes receptores.



A concentração de Receptores de Progesterona (RP) é máxima durante a fase ovulatória, o que reflete a indução desses receptores pelo estradiol. Os RP reduzem muito nas glândulas na fase lútea, mas continuam presentes no estroma.

EXPRESSÃO DE FATORES AUTÓCRINOS E PARÁCRINOS

Há expressão de diversos fatores autócrinos e parácrinos no endométrio durante o ciclo menstrual: fatores de crescimento insulina símile (IGFs), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de transformação alfa e beta (TGF alfa e beta), integrinas e metaloproteínases que degradam a matriz extracelular.

Esses fatores estão em estudo com o objetivo de esclarecer o seu papel fisiológico no ciclo menstrual e na implantação embrionária.

O **QUADRO DE CONCEITOS VI** resume os principais eventos do ciclo uterino.

QUADRO DE CONCEITOS VI

RESUMO DO CICLO UTERINO

Fase proliferativa: as alterações predominantes são intensa atividade mitótica nas glândulas e no estroma endometrial.

Fase secretora: as alterações predominantes são secreção glandular e edema do estroma.

Fase menstrual: as alterações predominantes são infiltração leucocitária e reação decidual do estroma.

EFEITOS EM OUTROS ÓRGÃOS

MUCO CERVICAL

O muco cervical, produzido pelo epitélio glandular da endocérvice, está sujeito a profundas mudanças cíclicas em relação aos níveis plasmáticos hormonais.

SOB EFEITO DO ESTROGÊNIO

▶ **Filância:** O muco cervical torna-se mais fluido, comparável à clara de ovo, e adquire a capacidade de filância, tornando-se elástico (**FIGURA 16**).

▶ **Cristalização:** O teste da cristalização baseia-se na propriedade que o muco cervical tem de formar cristais. A cristalização começa a aparecer em torno do 8º dia do ciclo menstrual e se torna típica no período periovulatório. Possui como fator determinante o aumento da mucina e de cloreto de sódio no muco cervical, que ocorre por ação estrogênica. A cristalização típica em folha de samambaia é característica, quando se notam, ao exame microscópico, cristais apresentando três ramificações ou formações dendríticas terciárias (**FIGURA 16**).

Após a ovulação, este fenômeno deixa de ser observado em virtude da produção de progesterona pelo corpo lúteo.

SOB EFEITO DA PROGESTERONA

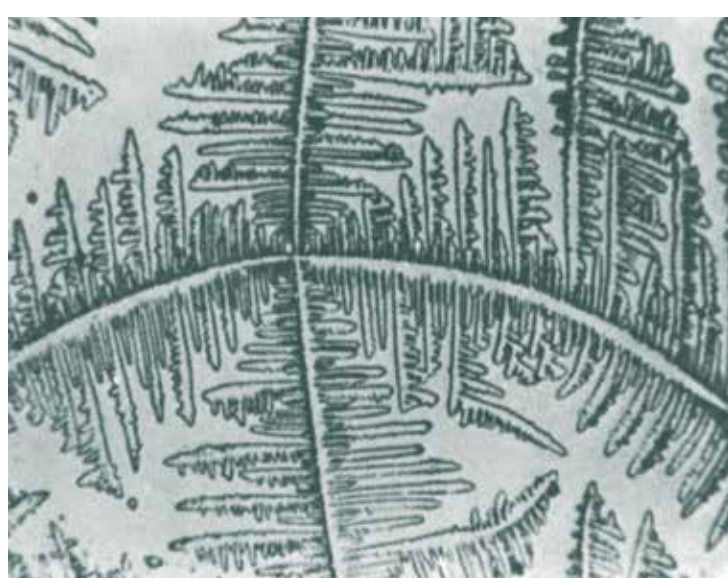
O muco apresenta-se espesso, turvo e perde a distensibilidade.

Fig. 16

MUCO CERVICAL SOB EFEITO DO ESTROGÊNIO



Filância



Cristalização



ATENÇÃO QUE ISSO JÁ FOI QUESTÃO DE PROVA...

CONFUSÃO NO SIGNIFICADO DO TERMO VISCOSIDADE

1- Viscosidade, segundo o Dicionário Aurélio, se refere a algo pegajoso.

De acordo com esta definição e segundo o livro Ginecologia Fundamental (2005), o muco pegajoso (viscoso), turvo e espesso é característico do efeito da progesterona.

2- A viscosidade, segundo a realidade física (Lei de Newton da viscosidade), é a propriedade dos fluidos correspondente ao transporte microscópico de quantidade de movimento por difusão molecular. Ou seja, quanto maior a viscosidade, maior a resistência à movimentação de suas moléculas e menor a velocidade em que o fluido se movimenta.

Dessa forma, quando o muco cervical se torna mais fluido, reduz-se a resistência à movimentação de suas moléculas (reduz-se a viscosidade), de modo que a filância aumenta.

Por outro lado, o muco cervical viscoso possui maior resistência à movimentação de suas moléculas.

Segundo esta definição e de acordo com Tratado de Ginecologia da FEBRASGO (2001) e com o Tratado de Ginecologia (Halbe - 2000), o muco viscoso resulta da ação da progesterona e o muco filante resulta da ação do estrogênio.

3- Assim, em ambas as definições, o muco viscoso é uma propriedade da progesterona e não do estrogênio.

EFEITOS HORMONAIS NO MUCO CERVICAL

Mudanças na qualidade e quantidade do muco cervical são utilizadas para predizer ovulação.

Na fase imediata pós-menstrual, quando os níveis de estrogênio estão baixos, e no período pós-ovulatório, já sob a influência de progesterona, o muco cervical apresenta-se espesso, viscoso e em menor quantidade.

Entre o oitavo dia do ciclo e a ovulação, pelo aumento dos níveis de estrogênio, a quantidade de muco aumenta, diminui a viscosidade e eleva a concentração de água em relação a outros componentes. Assim, no meio do ciclo, o muco cervical apresenta-se na forma propícia para a espermomigração.

Nesse período, o muco torna-se transparente e filante e, por suas características elásticas, é chamado de *Spinnbarkeit*. Quando seco na lâmina (após o aquecimento do muco distendido sobre a lâmina de vidro), o muco assume características de folhas de samambaia.

VAGINA

No **epitélio vaginal** o estrogênio possui ação proliferativa e a progesterona, além de proliferação celular, apresenta poder de descamação. A vagina apresenta quatro camadas celulares mais importantes: basal, parabasal, intermediária e superficial.

O índice de FROST ou de maturação avalia a relação existente entre estes grupos celulares. É demonstrado através de avaliação de 100 células com resultado exposto da seguinte forma: nº células basais/nº células intermediárias/nº células superficiais. Em mulheres na pós-menopausa (atrofia vaginal) o índice se apresenta: 100/0/0. Com estímulo estrogênico (menacme) há maior proliferação celular e pode ser encontrado, por exemplo: 0/20/80.

Assim, pode-se resumir os efeitos hormonais na mucosa vaginal da seguinte forma:

- Na **primeira metade do ciclo** (predomínio estrogênico), o esfregaço vaginal constitui-se de **células eosinófilas isoladas**, sem dobras nas suas bordas. É dito “limpo” e os leucócitos estão praticamente ausentes.

- Na **segunda metade do ciclo** (estímulo progestacional), caracteriza-se pela presença de **células basófilas dispostas em grupos** e que evidenciam dobras em suas bordas. É dito “sujo”, com grande número de leucócitos.

MAMAS

A mama sofre alterações morfométricas e morfológicas durante todo o ciclo menstrual. Estas modificações podem ser observadas tanto no epitélio quanto no estroma.

Na fase proliferativa, os níveis crescentes de estrogênio acarretam um rápido desenvolvimento do tecido epitelial e, por conseguinte, ocorre um grande número de mitoses.

Na fase secretora, os níveis crescentes de progesterona promovem a dilatação dos ductos mamários e a diferenciação das células epiteliais alveolares em células secretoras (acinares), que se dispõem preferencialmente em uma única camada.

No período pré-menstrual, há um aumento do volume mamário, que resulta do aumento dos níveis de estrogênio e progesterona. O aumento de volume deriva de um incremento da circulação local, de um edema interlobular e da proliferação ducto-acinar.

Durante a menstruação, ocorre diminuição do número de células glandulares, redução do volume celular e discreta redução no volume mamário.

Após a menstruação, a queda dos níveis hormonais promove uma redução da atividade secretora do epitélio e diminuição do edema local.

RESUMO DAS ALTERAÇÕES DO CICLO MENSTRUAL

As **FIGURAS 17 e 18** resumem a flutuação hormonal característica do ciclo menstrual.

Resumindo o ciclo menstrual...

O fluxo menstrual é considerado como o início de um novo ciclo (1º dia da menstruação = 1º dia do ciclo). No entanto, já no final do ciclo anterior (período pré-menstrual) há elevação do FSH. Isto é explicado pelo fato de haver diminuição nas concentrações sanguíneas de estrogênio e progesterona o que determinaria retrocontrole positivo sobre as gonadotrofinas hipofisárias, mormente sobre o FSH.

Esta diminuição dos esteroides ovarianos resultaria em descamação endometrial e consequente fluxo menstrual. O FSH atua nos folículos recrutados aumentando a concentração de receptores de FSH e LH.

Aproximadamente no 6-8º dia do ciclo há elevação lenta do estradiol havendo retrocontrole negativo sobre o FSH. Mesmo com a leve queda nos níveis de FSH, os folículos continuam a se desenvolver, ou seja, o mais sensível ao FSH (o que tiver mais receptores) chegará a dominância enquanto os outros sofrerão atresia. O estradiol também aumenta o número de receptores para o FSH.

Na fase ovulatória há dois fenômenos importantíssimos: pico de estradiol (24h antes do pico de LH) e pico de LH (12h antes da ovulação). O pico de estradiol determina retrocontrole positivo sobre a liberação de LH e posterior ovulação. Para que o pico de estradiol seja eficaz é necessário dois requisitos: concentração de 200 pg/ml e duração mínima de 24 a 36h.

O folículo dominante (aquele com maior concentração de receptores) torna-se luteinizado após a ovulação. Entramos na fase lútea onde há desenvolvimento do corpo lúteo e produção de progesterona para manter uma possível gravidez. Caso não haja concepção, após ± 14 dias, há regressão do corpo amarelo, diminuição dos esteroides ovarianos e descamação endometrial com início da menstruação e outro ciclo menstrual.

ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS DE GONADOTROFINAS, INIBINAS E ESTEROIDES SEXUAIS NO CICLO MENSTRUAL NORMAL

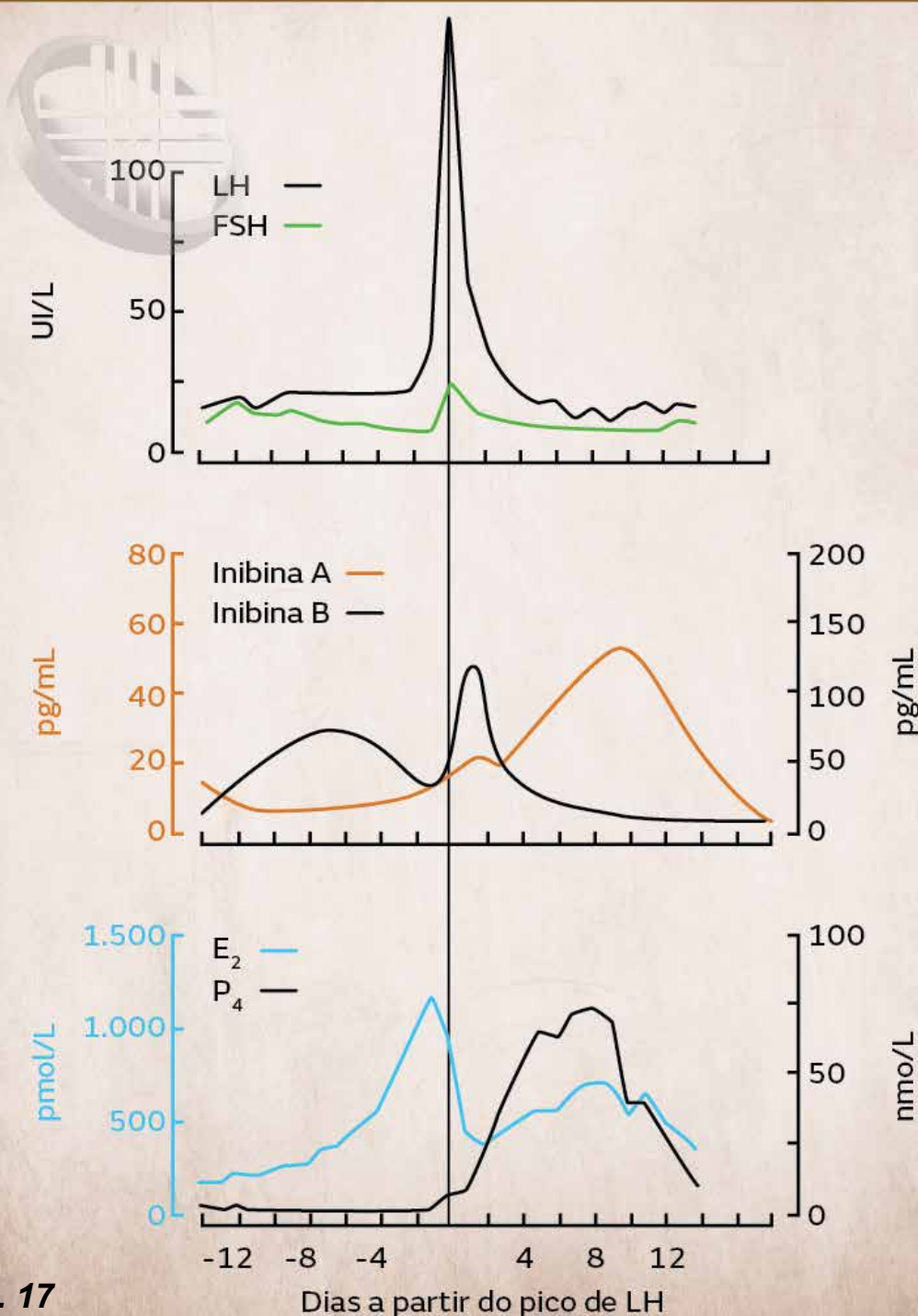


Fig. 17

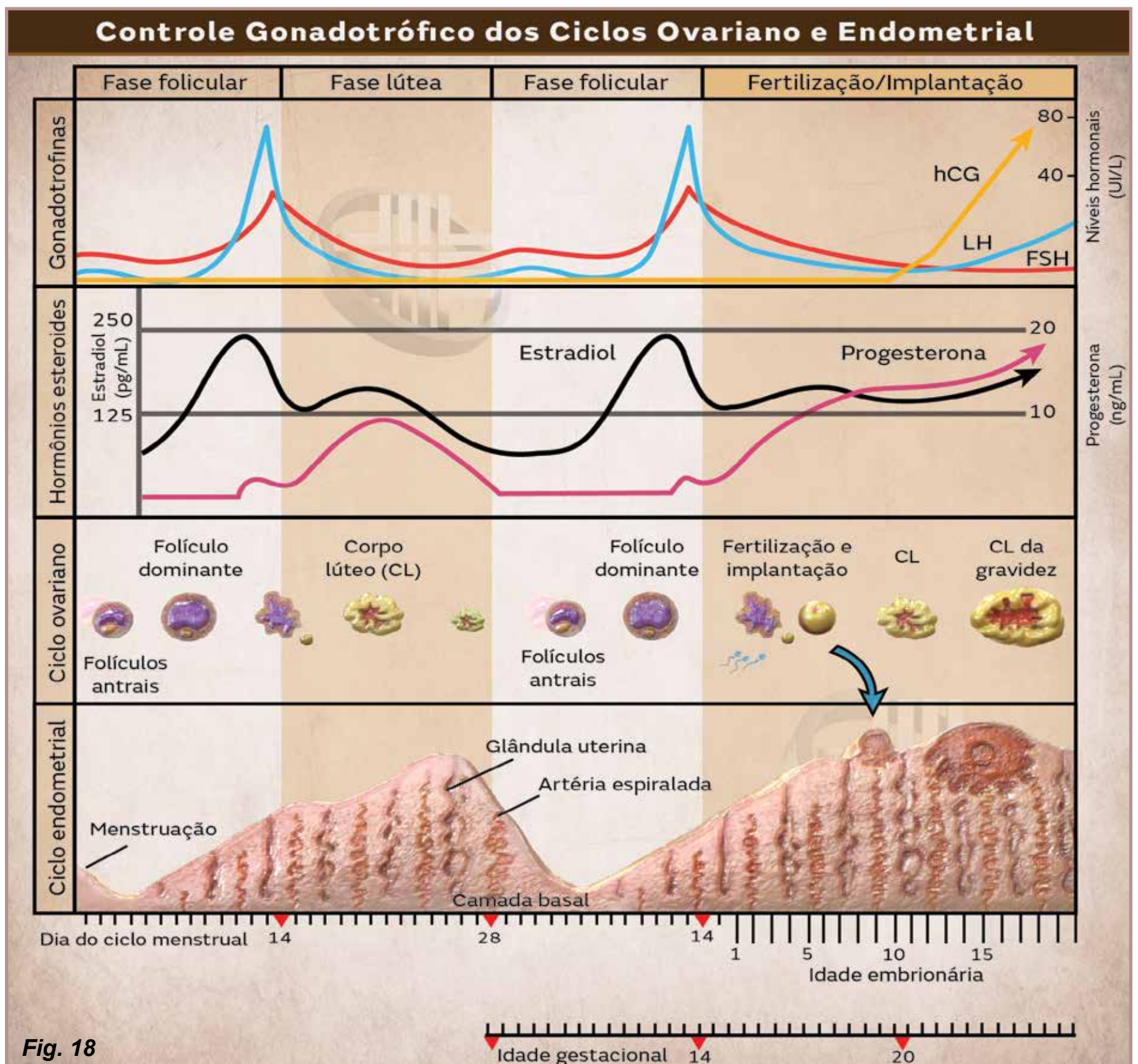


Fig. 18

LEITURA COMPLEMENTAR

Várias mulheres apresentam sintomas físicos, cognitivos, comportamentais e emocionais antes do período menstrual. Eles ocorrem em caráter cíclico e recorrente na fase lútea do ciclo. Caracteristicamente, os sintomas são aliviados ou mesmo desaparecem com o início ou logo após a menstruação. Eles são capazes de comprometer a boa qualidade do desempenho profissional, e de causar transtornos nos relacionamentos pessoais.

Para saber mais sobre a síndrome pré-menstrual e o transtorno disfórico pré-menstrual, acesse o nosso site na seção bônus.



DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

➡ A SEGUIR, APRESENTAREMOS ALGUMAS DAS DIVERGÊNCIAS ENCONTRADAS SOBRE O CICLO MENSTRUAL. ALGUMAS DELAS JÁ FORAM EXPLORADAS NAS PROVAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA. POR ESTA RAZÃO, VALE SEMPRE A PENA CONFERIR AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DAS PROVAS DE GINECOLOGIA DOS CONCURSOS QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER. FIQUE DE OLHO NELAS!



FIQUE DE OLHO!

DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

Padrão Normal de Sangramento Menstrual

TRATADO DE GINECOLOGIA (BEREK & NOVAK, 15ª ED. 2012 E 14ª ED., 2008):

A duração do ciclo menstrual normal varia de 21 a 35 dias, com média de 28 dias. O fluxo menstrual dura aproximadamente dois a seis dias, com uma perda sanguínea de 20 a 60 ml.

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS (2008):

A duração do ciclo menstrual normal varia de 21 a 35 dias. O fluxo menstrual dura aproximadamente dois a oito dias, com uma perda sanguínea média de 30 a 80 ml por ciclo.

MANUAL DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA SOGIMIG (2012):

A duração do ciclo menstrual normal varia de 25 a 30 dias. O fluxo menstrual dura aproximadamente um a oito dias, com média de quadro dias, com uma perda sanguínea de 20 a 80 ml, e média de 35 ml.

MANUAL PARA CONCURSOS/TEGO DA SOGIMIG (2007):

A duração do ciclo menstrual normal varia de 21 a 35 dias, com média de 28 dias. O fluxo menstrual dura aproximadamente um a oito dias, com média de 4 dias, com uma perda sanguínea de 20 a 80 ml, e média de 35 ml.

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011 E 2006):

A duração do ciclo menstrual normal varia de 21 a 35 dias. O fluxo menstrual dura aproximadamente dois a sete dias, com uma perda sanguínea em torno de 40 ml (25 a 70 ml).

OBS. 1: PERCEBA MAIS UMA VEZ QUE OS LIVROS DIDÁTICOS NÃO SE ENTENDEM!

OBS. 2: NÃO É PRECISO MEMORIZAR TODAS ESSAS VARIAÇÕES DE PADRÃO MENSTRUAL NORMAL. ESCOLHA UMA PARA MEMORIZAR. DÊ PREFERÊNCIA ÀQUELA REFERÊNCIA ADOTADA NOS CONCURSOS QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER.

OBS. 3: NÃO SE ESQUEÇA DE TER CUIDADO AO RESPONDER QUESTÕES QUE ENVOLVEM VALORES NUMÉRICOS EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA.



DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

Divisão do Ciclo Ovariano

FIQUE DE OLHO!

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011 E 2006), TRATADO DE GINECOLOGIA (BEREK & NOVAK, 15ª ED., 2012 E 14ª ED., 2008), GINECOLOGIA FUNDAMENTAL (2005):

Todos esses livros dividem o ciclo ovariano em apenas duas fases: folicular e lútea.

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS (2008), MANUAL PARA CONCURSOS/TEGO DA SOGIMIG (2007), CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY, LEON SPEROFF (2005 E 2011):

Todos esses livros consideram mais didático dividir o ciclo ovariano em três fases: fase folicular, período ovulatório (ou fase ovulatória) e fase lútea.

OBS.: LEMBRE-SE QUE O MAIS IMPORTANTE É QUE VOCÊ SAIBA QUE EXISTE ESSA DIVERGÊNCIA.



FIQUE DE OLHO!

DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

O período em que ocorre a seleção do folículo dominante

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS (2008):

A seleção do folículo dominante é estabelecida durante o período que vai do quinto ao sétimo dia do ciclo.

MANUAL PARA CONCURSOS/TEGO DA SOGIMIG (2007):

A seleção do folículo dominante ocorre por volta do quinto dia do ciclo.

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011 E 2006):

A seleção do folículo dominante ocorre por volta do quinto dia do ciclo.

OBS. 1: PARA FACILITAR SUA MEMORIZAÇÃO, CONSIDERE QUE A SELEÇÃO FOLICULAR OCORRE NO 5º DIA DO CICLO.

OBS. 2: TENHA MUITO CUIDADO AO RESPONDER QUESTÕES QUE ENVOLVAM VALORES NUMÉRICOS EM GINECOLOGIA.



FIQUE DE OLHO!

DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

Em relação ao Pico do Estradiol, Pico do LH e Ovulação

TRATADO DE GINECOLOGIA (BEREK & NOVAK, 15ª ED., 2012 E 14ª ED., 2008):

Após um grau suficiente de estimulação estrogênica, é deflagrado o pico hipofisário de LH, que é causa imediata da ovulação que ocorre 24 a 36 horas depois.

WILLIAMS GYNECOLOGY (2012 E 2008):

A concentração do estradiol e o tempo de duração da elevação do estradiol são determinantes para a liberação do LH. Para tanto, a concentração de estradiol deve ser maior do que 200 pg/ml, que deve persistir por aproximadamente 50 horas. A média de duração do pico de LH é de 48 horas. A ovulação ocorre aproximadamente 36 a 40 horas após o início do pico de LH.

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS (2008):

Durante a fase ovulatória tardia, o estrogênio eleva-se rapidamente, atingindo seu pico cerca de três dias antes da ovulação. O início do pico de LH ocorre um dia depois que o pico de estradiol é atingido.

O pico de estradiol estimula o pico de LH, e conseqüentemente a ovulação. O início

do pico de LH ocorre 32 a 36 horas antes da ovulação; este marcador temporal é o melhor preditor do tempo da ovulação.

MANUAL DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA SOGIMIG (2012) E MANUAL PARA CONCURSOS/TEGO DA SOGIMIG (2007):

A ovulação ocorre aproximadamente 34 a 36 horas após o início da elevação dos níveis de LH e cerca de 10 a 12 horas após seu pico máximo. Considerando os níveis de estrogênios, a ovulação tende a ocorrer cerca de 24 a 36 horas após o início da elevação dos níveis de estradiol. O pico de LH tem duração de cerca de 48 a 50 horas.

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011 E 2006):

As células da granulosa produzem quantidades cada vez maiores de estradiol que atinge um platô aproximadamente 24 a 36 horas antes da ovulação. Os altos níveis de estradiol secretados pelo folículo dominante desencadeiam o pico de LH.

GINECOLOGIA FUNDAMENTAL (2005):

O pico de estradiol ocorre aproximadamente 24 horas antes do pico de LH que, por sua vez, precede a ovulação em 10 a 12 horas.

CLINICAL GYNECOLOGIC ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY, LEON SPEROFF (7ª Ed, 2005 E 8ª Ed, 2011):

A transição da supressão para estimulação da liberação de LH ocorre pelo aumento do estradiol durante a fase folicular média. A concentração do estradiol e o tempo de duração da elevação do estradiol são determinantes para a liberação do LH. Para tanto, a concentração de estradiol deve ser maior do que 200 pg/ml, que deve persistir por aproximadamente 50 horas. Este nível de estrogênio essencialmente nunca ocorre antes que o folículo dominante alcance o diâmetro de 15 mm. Este livro não informa quanto tempo o pico de estradiol e de LH precedem a ovulação.

OBS. 1: NOTE COMO SE TRATA DE UM TEMA ABSOLUTAMENTE CONTROVERSO NA LITERATURA.

OBS. 2: SUA COBRANÇA EM UMA PROVA DE RESIDÊNCIA MÉDICA, QUE NÃO DEFINIU QUAL(IS) A(S) REFERÊNCIA(S) BIBLIOGRÁFICA(S) ADOTADA(S) CERTAMENTE ABRIRÁ O PRECEDENTE PARA A CONFECÇÃO DE RECURSOS.

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011 E 2006), GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS (2008), GINECOLOGIA FUNDAMENTAL (2005):

Esses livros dividem o ciclo uterino em apenas duas fases: endométrio proliferativo e secretor.

OBS.: NOTE QUE OS LIVROS DIDÁTICOS NÃO SE ENTENDEM! INFELIZMENTE, NÃO PODEMOS ORIENTÁ-LO QUANTO À INFORMAÇÃO QUE DEVERÁ SER MEMORIZADA!!!



FIQUE DE OLHO!

DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

O período em que ocorre a regressão do corpo lúteo

TRATADO DE GINECOLOGIA (BEREK & NOVAK, 15ª Ed., 2012 E 14ª Ed., 2008):

O corpo lúteo regride após 12 a 16 dias.

MANUAL DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA SOGIMIG (2012) E MANUAL PARA CONCURSOS/TEGO DA SOGIMIG (2007):

O declínio do corpo lúteo ocorre em torno de 9 a 11 dias após a ovulação.

OBS. 1: TENHA MUITO CUIDADO AO RESPONDER QUESTÕES QUE ENVOLVAM VALORES NUMÉRICOS EM GINECOLOGIA.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:

Livros Didáticos

1. *Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO para o médico residente. 1ª ed., Manole, 2016.*
2. *Te Linde – Atlas de Cirurgia Ginecológica. 1ª ed., Revinter, 2016.*
3. *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade (Fritz and Speroff). 8ª ed., Revinter, 2015.*
4. *Terapêutica Clínica em Ginecologia (HC – FMUSP). 1ª ed., Manole, 2015.*
5. *Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP). 1ª ed., Atheneu, 2015.*
6. *Ginecologia de WILLIAMS. 2ª ed., Artmed, 2014.*
7. *Berek & Novak's Gynecology. 15ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.*
8. *Crispi et al. Tratado de Endoscopia Ginecológica – Cirurgia Minimamente Invasiva. 3ª ed. Revinter, 2012.*
9. *Hoffman et al. Williams Gynecology. 2ª ed., McGraw-Hill, 2012.*
10. *Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG, 2012.*
11. *Viana LC e Geber S. Ginecologia. 3ª ed. Medbook, 2012.*
12. *Anticoncepção, Endocrinologia e Infertilidade, 1ª ed., Coopmed, 2011.*
13. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas – IMIP, Medbook, 1ª edição, 2011.*
14. *Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia. 6ª ed., Artmed, 2011.*
15. *Speroff L and Fritz M. Clinical Endocrinology and Infertility. 8ª ed, Lippincott Williams &*



FIQUE DE OLHO!

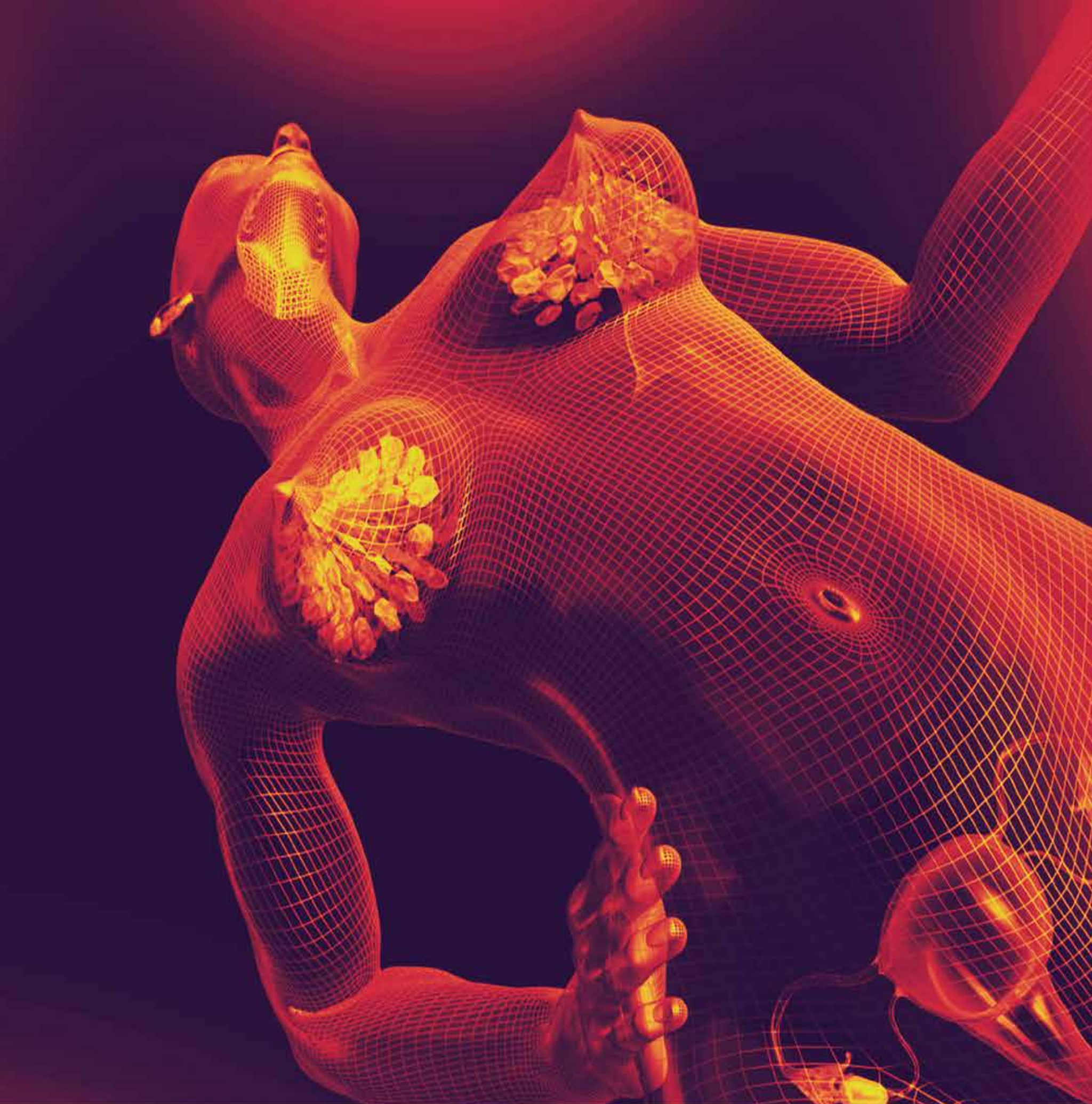
DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

Divisão do Ciclo Uterino

TRATADO DE GINECOLOGIA (BEREK & NOVAK, 15ª Ed., 2012 E 14ª Ed., 2008), MANUAL DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA SOGIMIG (2012), MANUAL PARA CONCURSOS/TEGO DA SOGIMIG (2007):

Esses livros consideram mais didático dividir o ciclo uterino em três fases: endométrio proliferativo, endométrio secretor e endométrio menstrual.

- Wilkins, 2011.
16. *Tratado de Ginecologia*. Berek & Novak. 14ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
17. Camargos AF, Melo VH, Carneiro MM, Reis FM. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas*, Editora Coopmed, 2ª ed., 2008.
18. SOGIMIG *Ginecologia & Obstetrícia – Manual para Concursos/TEGO*. 4ª ed., Guanabara Koogan, 2007.
19. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia* 5ª ed., Artmed, 2006.
20. Machado LV. *Endocrinologia Ginecológica*. 2ª ed., Medbook, 2006.
21. Conceição JCJ. *Ginecologia Fundamental*. 1ª ed., Atheneu, 2005.
22. Speroff L and Fritz M. *Clinical Endocrinology and Infertility*. 7ª ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
23. Oliveira HC e Lemgruber I. *Tratado de Ginecologia da FEBRASGO*. Reimpressão Revinter, 2001.
24. Halbe HW. *Tratado de Ginecologia*. 3ª ed., Roca, 2000.
-



Cap.2

ANTICONCEPÇÃO



ANTICONCEPÇÃO

Atualmente, há uma grande e crescente variedade de métodos efetivos para controle da fertilidade. Embora nenhum seja totalmente livre de efeitos colaterais ou de riscos potenciais, a disponibilidade destes métodos contraceptivos é essencial para atenção à saúde da mulher na prevenção de gestações indesejadas. Este contexto destaca a importância do estudo da efetividade dos contraceptivos disponíveis com base nas orientações dos critérios clínicos de elegibilidade da Organização Mundial de Saúde.

Este capítulo, portanto, visa fornecer os subsídios para o aconselhamento contraceptivo e, conseqüentemente, para prevenção de uma gravidez não programada nas mais diversas situações clínicas, com base nas evidências mais recentes sobre o assunto (critérios de elegibilidade da OMS, 2015).



PONTOS PRINCIPAIS

- Conhecer os métodos anticoncepcionais disponíveis e suas características principais.
- Conhecer as contraindicações ao uso de cada método.
- Conhecer a maneira de utilização de cada método anticoncepcional.
- Conhecer a legislação brasileira sobre esterilização conjugal.
- Saber as principais controvérsias sobre o assunto. Ao longo do capítulo, chamaremos sua atenção para as cansativas controvérsias. Sempre que existir algo divergente na literatura, você encontrará um símbolo para que você fique de vivo! Todas as divergências serão listadas ao final do capítulo.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

INTRODUÇÃO

Provavelmente, a contracepção representa a principal preocupação das mulheres em idade fértil. Mesmo em países desenvolvidos, a taxa de gestações não planejadas aproxima-se de 50%.

O planejamento familiar é definido pela **Lei 9263 de 12/01/1996** como “conjunto de ações de regulação da fecundidade que garanta direitos iguais de constituição, limitação ou aumento da prole pela mulher, pelo homem ou pelo casal”.

No Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza gratuitamente diversos métodos de controle de natalidade para a população usuária dos serviços públicos de saúde, como *condom* masculino e feminino, diafragma, esterilização cirúrgica,

minipílula, DIU de cobre, Anticoncepcionais Orais (ACO) e injetáveis e espermicidas. Para avaliar a eficácia de cada método, preconiza-se a utilização do índice de Pearl, que será esmiuçado mais adiante.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Exercer a atividade sexual e planejar o número de filhos é um direito de todos.

Neste capítulo, revisaremos os principais métodos que possibilitam evitar a gravidez indesejada. O assunto é de suma importância, pois engloba conhecimentos médicos, aspectos religiosos e sociais.

Cabe aos profissionais de saúde respeitar as particularidades de cada casal e assegurar que todas as mulheres tenham acesso às informações que permitam escolher o método mais adequado para sua realidade.

EFICÁCIA

A eficácia de um método contraceptivo é aferida pelo número de gestações em 100 mulheres utilizando o método em um ano, o que é conhecido como Índice de Pearl.

O índice de Pearl é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o principal avaliador da eficácia dos métodos contraceptivos. Em outras palavras, o índice avalia o número de falhas que ocorreram com a utilização do método ao fim de um ano, em 100 mulheres.

Quanto menor o índice de Pearl, maior é a eficácia de um método contraceptivo. Os métodos com maior eficácia possuem índice menor do que um. A OMS recomenda que os métodos anticoncepcionais apresentem índice de falha menor que quatro gestações por 100 mulheres/ano.

A seguir, apresentamos uma tabela da OMS com as percentagens de gestações ocorridas com o uso de cada método após um ano de uso (Pearl) quando usado na forma costumeira e na forma perfeita, assim como a percentagem de mulheres que continuam utilizando o método após um ano.

O que é forma rotineira e forma perfeita?

Forma costumeira, rotineira, habitual ou típica: sujeita a esquecimento, vômitos (ACO), diarreia, validade vencida da medicação, etc. Representa a efetividade do método.

Forma perfeita, correta ou consistente: índices sugeridos pelos fabricantes, sem falhas (teórico). Representa a eficácia do método.

Método	Uso típico	Uso perfeito	Uso após 1 ano
Sem método	85	85	
Espermicida	29	18	42
Coito interrompido	22	4	46
Tabela		5	
Ovulação (Billings)		4	
Sintotérmico		3	
Amenorreia e lactação	2	0,5	Só até 6 meses
Esponja	-	-	36
*multípara	24	20	-
*nulípara	12	9	-
Diafragma (c/espermicida)	12	6	57
Condom feminino	21	5	41
Condom masculino	18	2	43
ACO e Pílula de progesterona	9	0,3	67
Adesivo transdérmico	9	0,3	67
Anel vaginal	9	0,3	67
Injetável de progestógeno	6	0,2	56
Injetável combinado	3	0,05	56
DIU de cobre	0,8	0,6	78
DIU de progestógeno	0,2	0,2	80
Implante de Levonorgestrel	0,05	0,05	84
Esterilização feminina	0,5	0,5	100
Esterilização masculina	0,15	0,10	100

Os valores apresentados acima foram extraídos do documento da OMS “Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use” (2015). Outros autores apresentam valores distintos.

Observação: as taxas de falhas variam consideravelmente entre os diversos autores e, portanto, consideraremos neste texto as taxas sugeridas pela OMS.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DA OMS

CLASSIFICAÇÃO E INTERPRETAÇÃO DAS CATEGORIAS DOS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

A OMS representa a principal fonte de conhecimento sobre o uso de métodos anticoncepcionais. Divulga regularmente atualizações e novas versões do documento denominado “Critérios Médicos de Elegibilidade para Uso de Métodos Anticoncepcionais”, onde cita relação de critérios clínicos para

orientar os profissionais de saúde e as usuárias na escolha do método contraceptivo, especificando as situações em que cada método deve ser evitado. A última versão deste documento é de 2015 e deve ser a principal fonte a ser seguida para a prática médica baseada em evidências. Alguns livros didáticos persistem em ignorar tais critérios, o que torna o estudo dos métodos anticoncepcionais cheio de divergências, as quais serão oportunamente sinalizadas.



ATENÇÃO

Não confunda eficácia com efetividade. Eficácia é o resultado obtido quando o uso ocorre em condições ideais (uso perfeito). Efetividade é o resultado obtido pelo uso rotineiro, tanto correto como incorreto (uso típico).

1- MÉTODOS DE COMPORTAMENTO

Ritmo; Billings; Temperatura Basal; Sintotérmico; Coito interrompido.

2- MÉTODOS DE BARREIRA

Mecânicos: Condom (masculino e feminino)/ Diafragma/ Esponja.

Químico: Espermaticidas.

3- DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Não medicados; Medicados.

4- CONTRACEPÇÃO HORMONAL

Oral: Combinado (Monofásico, Bifásico, Trifásico), Minipílula e Pílula do dia seguinte.

Injetável: Mensal e Trimestral.

5- CONTRACEPÇÃO CIRÚRGICA

Feminina: Ligadura tubária.

Masculina: Vasectomia.

Basicamente, os métodos anticoncepcionais podem ser divididos da seguinte forma:

Os métodos são classificados em quatro categorias segundo a OMS:

- Categoria 1: o método pode ser usado sem restrições.
- Categoria 2: o método pode ser usado com restrições. O método deve ser usado com precaução nas situações descritas. As vantagens superam os riscos, mas o acompanhamento médico deve ser mais frequente.
- Categoria 3: os riscos decorrentes do uso, em geral, superam os benefícios. Quando há uma condição da categoria 3, este método deve ser a última escolha e, se usado, o acompanhamento médico deve ser rigoroso. O uso desse método não é geralmente recomendado a menos que outros métodos mais apropriados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis.
- Categoria 4: o método não deve ser usado, pois apresenta um risco inaceitável.

Na prática clínica, as condições clínicas que podem afetar a elegibilidade para o uso de cada

método serão classificadas em uma dessas quatro categorias.

O assunto é polêmico, complexo e gera muitas dúvidas, mesmo entre os maiores especialistas no assunto.

Assim, mais importante do que memorizar a tabela, é **entender e conhecer** os quesitos mais importantes cobrados nos concursos e as contraindicações realmente definidas.

Resumidamente, podemos classificar os métodos contraceptivos da seguinte forma:

Categorias 1 e 2: o método pode ser utilizado.

Categorias 3 e 4: o método não deve ser utilizado.

A letra I se refere a iniciar o método em paciente portadora de determinada condição, enquanto a letra C se refere à continuação do método em paciente que desenvolveu tal condição durante sua utilização. Como regra geral, a gravidez é contraindicação para o início de qualquer método, exceto os de barreira e comportamentais, o que torna fundamental a exclusão de gravidez antes de seu início.

Condição apresentada	ACO*	Injetável combinado	Adesivo	Anel vaginal	Minipílula	Injetável progesterona	Implante	DIU Cu	DIU progesterona
Gravidez	&	&	&	&	\$	\$	\$	4	4
Obesidade: IMC > 30	2	2	2	2	1	1	1	1	1
IMC > 30 em adolescentes da menarca até os 18 anos	2	2	2	2	1	2	1	1	1
Mutações trombogênicas	4	4	4	4	2	2	2	1	1
Depressão	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mioma sem distorção da cavidade	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mioma com distorção da cavidade	1	1	1	1	1	1	1	4#	4#
DIP passada sem fator de risco									
DIP passada com gravidez posterior	1	1	1	1	1	1	1	I-1; C-1	I-1; C-1
DIP passada sem gravidez posterior	1	1	1	1	1	1	1	I-2; C-2	I-2; C-2
DIP atual	1	1	1	1	1	1	1	I-4; C-2	I-4; C-2
Cervicite purulenta ou clamídia ou gonorreia	1	1	1	1	1	1	1	I-4; C-2	I-4; C-2
Outras DST (exceto HIV e hepatite)	1	1	1	1	1	1	1	I-2; C-2	I-2; C-2
Vaginite e vaginose	1	1	1	1	1	1	1	I-2; C-2	I-2; C-2
Fatores de risco para DST	1	1	1	1	1	1	1	I-2/3; C-2	I-2/3; C-2

Condição apresentada (Continuação)	ACO*	Injetável combinado	Adesivo	Anel vaginal	Minipílula	Injetável progesterona	Implante	DIU Cu	DIU progesterona
Risco elevado para HIV	1	1	1	1	1	1	1	2	2
HIV assintomático ou doença clínica leve	1	1	1	1	1	1	1	2	2
HIV avançado ou doença clínica grave	1	1	1	1	1	1	1	I-3 C-2	I-3; C-2
AIDS em uso de ARV									
Inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa	1	1	1	1	1	1	1	I-2/3; C-2	I-2/3; C-2
Inibidores não nucleotídeos da transcriptase reversa									
Efavirenz/Nevirapina	2	2	2	2	2	1@	2	I-2/3; C-2	I-2/3; C-2
Etravirina/Rilpivirina	1	1	1	1	1	1	1	I-2/3; C-2	I-2/3; C-2
Inibidores da protease/ritonavir	2	2	2	2	2	1@	2	I-2/3; C-2	I-2/3; C-2
Inibidores da integrase	1	1	1	1	1	1	1	I-2/3; C-2	I-2/3; C-2
Tuberculose não pélvica	1	1	1	1	1	1	1	I-1; C-1	I-1; C-1
Tuberculose pélvica	1	1	1	1	1	1	1	I-4; C-3	I-4; C-3
Idade < 40	1	1	1	1	1	1**	1	***	***
Idade > 40	2	2	2	2	1	2**	1	1	1
Nulípara	1	1	1	1	1	1	1	2	2
Múltipara	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Amamentação com menos de 6 semanas do parto	4	4	4	4	2	3	2	+	+
Amamentação entre 6 semanas e 6 meses	3	3	3	3	1	1	1	+	+
Amamentação > 6 meses	2	2	2	2	1	1	1	+	+
Pós-parto sem amamentação < 21 dias sem fatores de risco para TVP	3	3	3	3	1	1	1	+	+
Pós-parto sem amamentação < 21 dias com fatores de risco para TVP	4	4	4	4	1	1	1	+	+
Pós-parto sem amamentação entre 21-42 dias sem fatores de risco para TVP	2	2	2	2	1	1	1	+	+
Pós-parto sem amamentação entre 21-42 dias com fatores de risco para TVP	3	3	3	3	1	1	1	+	+
Pós-parto sem amamentação ≥ 42 dias	1	1	1	1	1	1	1	+	+
Pós-aborto 1º trimestre	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pós-aborto 2º trimestre	1	1	1	1	1	1	1	2	2
Pós-aborto séptico	1	1	1	1	1	1	1	4	4
Gravidez ectópica anterior	1	1	1	1	2	1	1	1	1

Condição apresentada (Continuação)	ACO*	Injetável combinado	Adesivo	Anel vaginal	Minipílula	Injetável progesterona	Im- plante	DIU Cu	DIU proges- terona
Fumo < 35 anos	2	2	2	2	1	1	1	1	1
Fumo > 35 anos: menos que 15 cigarros	3	3	3	3	1	1	1	1	1
Fumo > 35 anos: 15 ou mais cigarros por dia	4	4	4	4	1	1	1	1	1
Vários fatores de risco para DCV	3/4	3/4	3/4	3/4	2	3	2	1	2
Antecedente de hi- pertensão, quando a PA não pode ser avaliada	3	3	3	3	2	2	2	1	2
Hipertensão con- trolada onde a PA pode ser avaliada	3	3	3	3	1	2	1	1	1
PAS entre 140 e 159 e PAD entre 90 e 99	3	3	3	3	1	2	1	1	1
PAS > 160 e PAD > 100	4	4	4	4	2	3	2	1	2
Hipertensão com doença vascular	4	4	4	4	2	3	2	1	2
História de Pré-eclâmpsia	2	2	2	2	1	1	1	1	1
História de TVP e TEP	4	4	4	4	2	2	2	1	2
História atual de TVP e TEP	4	4	4	4	3	3	3	1	3
História de TVP e TEP em anticoagulação	4	4	4	4	2	2	2	1	2
História familiar 1º grau de TVP e TEP	2	2	2	2	1	1	1	1	1
Cirurgia maior com imobilização prolongada	4	4	4	4	2	2	2	1	2
Cirurgia sem imobili- zação prolongada	2	2	2	2	1	1	1	1	1
Cir. menor sem imo- bilização	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Veias varicosas	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Trombose venosa superficial	2	2	2	2	1	1	1	1	1
Doença cardíaca isquêmica atual ou passada	4	4	4	4	I-2; C-3	3	I-2; C-3	1	I-2; C-3
AVC: história ou atual	4	4	4	4	I-2; C-3	3	I-2; C-3	1	2
Dislipidemias sem outros fatores de risco cardiovascu- lares	2	2	2	2	2	2	2	1	2
Doença valvar sem complicações	2	2	2	2	1	1	1	1	1
Doença valvar com complicações	4	4	4	4	1	1	1	2	2
Cefaleia	I-1; C-2	I-1; C-2	I-1; C-2	I-1; C-2	I-1; C-1	I-1; C-1	I-1; C-1	1	I-1; C-1
Enxaqueca sem aura < 35 anos	I-2; C-3	I-2; C-3	I-2; C-3	I-2; C-3	I-1; C-2	I-2; C-2	I-2; C-2	1	I-2; C-2
Enxaqueca sem aura > 35 anos	I-3; C-4	I-3; C-4	I-3; C-4	I-3; C-4	I-1; C-2	I-2; C-2	I-2; C-2	1	I-2; C-2
Enxaqueca com aura	I-4; C-4	I-4; C-4	I-4; C-4	I-4; C-4	I-2; C-3	I-2; C-3	I-2; C-3	1	I-2; C-3

Condição apresentada (Continuação)	ACO*	Injetável combinado	Adesivo	Anel vaginal	Minipílula	Injetável progesterona	Im- plante	DIU Cu	DIU proges- terona
Epilepsia (sem medicação)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fluxo menstrual irregular não intenso	1	1	1	1	2	2	2	1	I-1; C-1
Fluxo menstrual irregular intenso	1	1	1	1	2	2	2	2	I-1; C-2
Sangramento vaginal inexplicado	2	2	2	2	2	3	3	I-4; C-2	I-4; C-2
Endometriose	1	1	1	1	1	1	1	2	1
Tumor benigno de ovário	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Dismenorreia severa	1	1	1	1	1	1	1	2	1
Doença trofoblástica gestacional (Beta-hCG elevado ou doença maligna)	1	1	1	1	1	1	1	4	4
Doença trofoblástica gestacional (Beta-hCG decrescente ou indetectável)	1	1	1	1	1	1	1	3	3
NIC	2	2	2	2	1	2	2	1	2
Câncer de colo (sem tratamento)	2	2	2	2	1	2	2	I-4 C-2	I-4; C-2
Massa mamária sem diagnóstico	2	2	2	2	2	2	2	1	2
Doença mamária benigna	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Antecedente familiar de câncer mamário	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ca mama atual	4	4	4	4	4	4	4	1	4
Passado Ca mama sem evidência por 5 anos	3	3	3	3	3	3	3	1	3
Ca endométrio	1	1	1	1	1	1	1	I-4 C-2	I-4; C-2
Ca ovário	1	1	1	1	1	1	1	I-3 C-2	I-3; C-2
História diabetes gestacional	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Diabetes sem doença vascular sem insulina	2	2	2	2	2	2	2	1	2
Diabetes sem doença vascular com insulina	2	2	2	2	2	2	2	1	2
Diabetes com nefro, retino ou neuropatias	3/4	3/4	3/4	3/4	2	3	2	1	2
Diabetes por mais de 20 anos ou outra doença vascular	3/4	3/4	3/4	3/4	2	3	2	1	2
Cirrose compensada	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cirrose descompensada	4	3	4	4	3	3	3	1	3
Hipertireoidismo	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Hipotireoidismo	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Doença da vesícula biliar									
Assintomática	2	2	2	2	2	2	2	1	2
Atual	3	2	3	3	2	2	2	1	2
Tratada clinicamente	3	2	3	3	2	2	2	1	2
Tratada por cirurgia	2	2	2	2	2	2	2	1	2
Antecedente de Colestase									
Na gravidez	2	2	2	2	1	1	1	1	1

Condição apresentada (Continuação)	ACO*	Injetável combinado	Adesivo	Anel vaginal	Minipílula	Injetável proges-terona	Im-plante	DIU Cu	DIU proges-terona
Com uso de ACO	3	2	3	3	2	2	2	1	2
Hepatite viral									
Aguda	I-3/4; C-2	I-3; C-2	I-3/4; C-2	I-3/4; C-2	1	1	1	1	1
Portadora	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Crônica	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tumor hepático benigno (hiperplasia nodular focal)	2	2	2	2	2	2	2	1	2
Tumor hepático benigno (adenoma hepatocelular)	4	3	4	4	3	3	3	1	3
Tumor hepático maligno	4	3/4	4	4	3	3	3	1	3
Talassemia	1	1	1	1	1	1	1	2	1
Anemia falciforme	2	2	2	2	1	1	1	2	1
Anemia ferropriva	1	1	1	1	1	1	1	2	1
Rifampicina	3	2	3	3	3	1	2	1	1
Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbazepina – ácido valproico não faz parte desta relação)	3	2	3	3	3	1	2	1	1
Lamotrigine	3	3	3	3	1	1	1	1	1
Uso de antibióticos	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Largo espectro	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Antifúngicos	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Antiparasitários	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Lúpus Eritematoso Sistêmico									
SAF+ ou desconhecido	4	4	4	4	3	3	3	1	3
Trombocitopenia severa	2	2	2	2	2	I-3; C-2	2	I-3; C-2	2
Tratamento imunossupressivo	2	2	2	2	2	2	2	I-2; C-1	2
Nenhum dos anteriores	2	2	2	2	2	2	2	1	2

* os critérios se referem a ACO com dose ≤ 35 mcg de etinilestradiol.

** em pacientes menores de 18 anos e com mais de 45 anos, o uso de progestágenos de depósito parece se relacionar à diminuição da densidade óssea.

*** o uso de DIU em pacientes com menos de 20 anos de idade apresenta maior risco de expulsão pela maior incidência de nuliparidade, além do risco aumentado de contrair uma DST devido ao comportamento sexual em pacientes mais jovens. Por estes motivos, é considerado categoria 2 com menos de 20 anos. Pacientes com 20 anos ou mais são consideradas categoria 1.

+ no pós-parto, tanto o DIU de cobre como de progesterona são classe 1 para introdução em menos de 48 horas na ausência de aleitamento. Na presença de aleitamento, o DIU de Cobre é categoria 1 e o DIU de progesterona é categoria 2. Para introdução entre 48 horas e 4 semanas, ambos são categoria 3 e para introdução com mais de 4 semanas, são categoria 1. Na vigência de infecção puerperal ambos são categoria 4.

qualquer anormalidade uterina, seja adquirida ou congênita e que promova distorção da cavidade uterina, dificultando a inserção do DIU, é considerada categoria 4 para uso do DIU de cobre e DIU de progesterona.

& não há riscos demonstrados para a mulher, a evolução da gravidez ou para o feto caso sejam usados anticoncepcionais orais combinados, anticoncepcionais injetáveis combinados, adesivos ou anel vaginal acidentalmente durante a gravidez.

\$ não há malefício conhecido à mulher, no decurso da gravidez ou ao feto caso sejam usados anticoncepcionais de progesterona acidentalmente durante a gravidez. Entretanto, ainda não está clara a relação entre o uso de acetato de medroxiprogesterona durante a gravidez e seus efeitos sobre o feto.

@ O contraceptivo injetável de progesterona enantato de noretisterona é classificado como categoria 2.

Junto com o manual de 2015, a OMS lançou uma roda para uso prático que contém os principais critérios de elegibilidade para uso dos métodos anticoncepcionais. Acesse o link http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/mec-wheel-5th/en/ para acesso à roda. Trata-se de um instrumento extremamente útil para o dia a dia do ginecologista.

CLASSIFICAÇÃO DOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EM FUNÇÃO DO TIPO DE CONTRACEPÇÃO

MÉTODOS COMPORTAMENTAIS

Também chamados de métodos de abstinência periódica. Resumem-se na observação dos sinais e sintomas que caracterizam as diversas fases do ciclo menstrual, com consequente abstinência sexual periódica. Devem ser abolidos na perimenopausa e junto à menarca, devido à maior prevalência de ciclos irregulares observados nesses períodos. Mulheres com ciclos muito curtos (menores que 26 dias) ou muito longos (maiores que 32 dias) devem evitar estes métodos por sua menor efetividade.

O casal deve abster-se de relações sexuais no período fértil. A taxa de falha pode chegar a 20% no primeiro ano.

Uma vez que o tempo médio de vida de um espermatozoide dentro do trato genital feminino é de 72 horas e o óvulo possui tempo médio de vida de 48 horas, o casal deve permanecer em abstinência por três a quatro dias antes da data presumida da ovulação e por três dias após.

Os métodos comportamentais incluem:

- Tabelinha (Ogino-Knaus)
- Temperatura corporal basal
- Billings
- Sintotérmico
- Coito interrompido

MÉTODO OGINO-KNAUS (RITMO, TABELA, CALENDÁRIO)

A mulher deve ser orientada a registrar a duração do seu ciclo menstrual por, pelo menos, seis meses e, a partir daí, deve ser calculada a diferença entre o ciclo mais longo e o ciclo mais curto. Caso a diferença seja superior a dez dias, o método não deve ser usado.

PARA FIXAR...

Uma paciente registrou seus ciclos menstruais nos últimos oito meses. O ciclo mais curto durou 26 dias e o mais longo 32 dias.

- Diferença entre o ciclo mais longo e o mais curto: $32 - 26 = 6 \Rightarrow$ O método pode ser usado.
- Cálculo do período fértil:
 - Subtrai-se 18 do ciclo mais curto: $26 - 18 = 8 \Rightarrow$ Início do período fértil.
 - Subtrai-se 11 do ciclo mais longo: $32 - 11 = 21 \Rightarrow$ Término do período fértil.
 - O casal deve abster-se de relações sexuais entre o 8º dia e o 21º dia do ciclo menstrual.

www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/mec-wheel-5th/en/ para acesso à roda. Trata-se de um instrumento extremamente útil para o dia a dia do ginecologista.

Período de abstinência:

O período fértil (durante o qual é preconizada a abstinência sexual) é calculado pela subtração de 18 do ciclo mais curto e 11 do ciclo mais longo (apenas nos casos em que a diferença entre o ciclo mais longo e mais curto foi inferior a dez dias). Fora deste período, o ato sexual é permitido.

MÉTODO DA TEMPERATURA CORPORAL BASAL

Após a ovulação ocorre um aumento dos níveis séricos de progesterona. Esta atua no centro termorregulador no hipotálamo e promove uma elevação da temperatura basal entre 0,3 e 0,8°C (em geral, 0,3°C). Este fenômeno denuncia a postura ovular.

A ovulação geralmente ocorre um dia antes da elevação da temperatura. Este aumento de temperatura permanece por 11 a 16 dias. A elevação da temperatura por menos de 11 dias sugere insuficiência do corpo lúteo e por mais de 16 dias sugere gravidez. Na ausência de ovulação, não há formação do corpo lúteo, a secreção de progesterona não ocorre e a temperatura corporal se mantém estável, resultando em um gráfico monofásico.

O registro da temperatura corporal basal deve ser diário, pela manhã, após repouso de pelo menos cinco horas, antes de realizar qualquer atividade. A temperatura pode ser aferida por via oral, retal ou vaginal, com termômetro comum. Por via oral, o termômetro deverá permanecer embaixo da língua por cinco minutos. A mesma via de aferição deve ser utilizada durante todo o ciclo.

As principais críticas a este método são as seguintes:

- Vários fatores podem interferir com a temperatura basal, como infecções (virais ou bacterianas) e insônia.
- A aferição diária acarreta ansiedade.
- O método não permite prever a ovulação. Este fato dificulta a contracepção nos dias que a precedem.
- Mulheres que apresentam um gráfico claramente bifásico apresentam certamente ciclos ovulatórios, mas traçados monofásicos, quando presentes, requerem a confirmação do estado ovulatório da paciente por outros métodos.

Período de abstinência:

A mulher deverá se manter em abstinência durante toda a primeira fase do ciclo até a manhã do quarto dia em que se verificou o aumento da temperatura. Esta última medida assegura

que o óvulo não é mais fecundável (48 horas de vida média).

A curva de temperatura pode ser:

- Bifásica (normal).
- Monofásica (geralmente anovulatória).
- Trifásica (ou com uma segunda fase curta), neste último caso sugestiva de insuficiência lútea ou síndrome do folículo não roto.

O monitoramento da curva de temperatura basal também pode ser empregado para o diagnóstico presuntivo de gestação. O estímulo progesterônico da gravidez determina a manutenção da temperatura corporal basal elevada.

MÉTODO DO MUCO CERVICAL OU BILLINGS

O muco produzido pelas células glandulares do colo uterino, sob influência do estrogênio e da progesterona, modifica suas características ao longo do ciclo menstrual.

No início da primeira fase do ciclo, o muco não é perceptível. Quando a mulher começa a percebê-lo, ele é espesso, pegajoso. À medida que a ovulação se aproxima, o muco vai-se tornando elástico, filante, comparável à clara de ovo. Após a ovulação, o muco volta a ficar espesso, turvo e perde a distensibilidade.

Período de abstinência:

Da percepção do muco, ou sensação de lubrificação vaginal, até o quarto dia após a percepção máxima de umidade.

Vale lembrar que este método envolve vários fatores subjetivos. A presença de uma infecção vaginal, por exemplo, influencia a percepção das características do muco.

Apresenta índices de falha de até 39 em 100 mulheres por ano. As principais causas do insucesso são:

- Ausência de abstenção na fase fértil.
- Fluxo tardio de muco.
- Ápice do muco muito precoce.
- Ausência de percepção da presença de muco.
- Avaliação precária do muco devido à leucorreia ou sêmen.

MÉTODO SINTOTÉRMICO

Resume a combinação entre as observações sobre a temperatura basal, o muco cervical e outros parâmetros subjetivos que possam indicar a ovulação (dor pélvica, enxaqueca). Esta associação visa aumentar a eficácia.

EJACULAÇÃO EXTRAVAGINAL (COITO INTERROMPIDO)

A interrupção da relação sexual antes da ejaculação não deve ser recomendada como método sistemático, mas pode ser útil em situações atípicas, quando não estão disponíveis outros recursos. Requer grande controle por parte do

homem, o que nem sempre acontece. Além disso, a ejaculação é precedida de liberação de muco, que pode conter espermatozoides. A retirada do pênis leva ao ato sexual incompleto e ansiedade. Antes do ato sexual, o homem deve urinar e retirar restos de esperma de uma eventual relação sexual anterior.

Deve ser desestimulado pelas razões anteriormente mencionadas e pelo índice elevado de falhas. O índice de Pearl é maior que 25%.

Observação: Os métodos comportamentais têm baixa eficácia, alteram o comportamento do casal, dependem da motivação e aprendizado e não protegem contra DST/AIDS. Entretanto, eles devem ser ensinados para situações em que a crença religiosa do casal condene outros métodos.

MÉTODOS DE BARREIRA

Possuem como mecanismo de ação a interposição de uma barreira mecânica ou química que impeça a ascensão de espermatozoides da vagina para o útero. A associação dos dois tipos de métodos aumenta sua eficácia.

O uso destes métodos está sujeito a dificuldades em cada relação sexual. Os usuários requerem orientações corretas e motivação para que os métodos atinjam a melhor eficácia. Assim, quando usados corretamente, possuem boa eficácia.

São considerados métodos de barreira:

- Preservativo masculino
- Preservativo feminino
- Diafragma
- Capuz cervical
- Espermicida
- Esponja

PRESERVATIVO MASCULINO

➤ **Condom** (camisa de Vênus)

Corresponde a um envoltório de látex que deve ser colocado no pênis ereto, antes do início do ato sexual. O usuário deve ser orientado a retirar o pênis da vagina logo após a ejaculação, evitando que o seu conteúdo saia do reservatório com a diminuição da ereção.

O mecanismo de ação ancora-se na retenção do esperma no preservativo, o que coíbe seu contato com a vagina. É um método que diminui o risco de transmissão de HIV e de outras doenças sexualmente transmissíveis.

A validade do preservativo varia de acordo com o fabricante, mas geralmente é de três a cinco anos. As condições de armazenamento sabidamente influenciam na validade.

A única condição clínica que pode restringir seu uso é a alergia ao látex.

O emprego correto do método, em todas as relações sexuais, associa-se a uma taxa de falha de 3%. Apresenta índice de Pearl de 2% a 15%, com grande variação, pois depende do uso correto.

Vantagens: Protege contra DST (inclusive HIV e Hepatite B), não depende de controle médico e é de fácil acesso. A proteção contra algumas DST (como o HPV) não é total, pois pode haver contaminação através do contato com a pele não coberta pelo preservativo.

Desvantagens: Requer motivação e manipulação durante o ato sexual; podem ocorrer roturas do preservativo e reação alérgica ao látex.

Já vêm sendo desenvolvidos preservativos masculinos em poliuretano, mais resistentes e menos alergênicos que o látex, com o intuito de minimizar tais intercorrências.

PRESERVATIVO FEMININO

➔ **Condom Feminino**

É confeccionado com poliuretano. Consiste em um tubo medindo 17 cm de comprimento por 8 cm de diâmetro, com uma extremidade fechada e outra aberta. Dois anéis flexíveis de poliuretano, mas algo rígidos, situam-se nas extremidades. O anel com a extremidade fechada deve ser posicionado no fundo da vagina, de forma a recobrir completamente o colo uterino. O anel com extremidade aberta é posicionado na fenda vulvar, e a recobre parcialmente.

Assim como o preservativo masculino, cada preservativo só pode ser utilizado uma vez. O mecanismo de ação consiste na retenção do esperma no preservativo, o que impede seu contato com a mucosa vaginal. A colocação do preservativo precede a penetração. Pode ser inserido até 8 horas antes do ato sexual e não é necessário que seja retirado imediatamente após a relação, o que confere maior adesão ao método pelos casais.

Pode ser usado associado a lubrificantes espermicidas, o que aumenta a eficácia do método, além de não ser tão alérgeno como o látex (**FIGURA 1**). A taxa de falha oscila entre 5% (uso correto) e 21% (uso habitual).

Vantagens: Inserção fora do intercurso sexual, menos reação alérgica e maior resistência.

Desvantagens: Confere proteção parcial para herpes genital e HPV, além de ser pouco estética, de alto custo, provocar desconforto pelo anel interno e provocar ruídos durante o ato sexual, o que pode gerar incômodo intolerante.

DIAFRAGMA

Corresponde a um dispositivo circular flexível coberto por uma membrana de silicone ou látex. Tem o inconveniente de depender do médico para ser utilizado, pois é necessária avaliação do tamanho adequado de diafragma para cada paciente. É fundamental a adequada orientação quanto à sua introdução e retirada. Assim, somente após consulta com profissional de saúde a paciente poderá iniciar o uso do dispositivo. Além disso, a paciente deve ser reavaliada após cada parto e em caso de perda ou ganho de peso acentuado.

A associação do dispositivo à substância espermicida incrementa a eficácia do método e simplifica a colocação. O dispositivo poderá ser inserido até duas horas antes da relação sexual. Idealmente, deve ser colocado pouco antes da relação sexual para se evitar o acúmulo de secreções. No entanto, sua remoção só deverá ser efetuada seis a oito horas após o coito, para garantir maior tempo de exposição do espermatozoide ao espermicida.

O espermicida mais comumente utilizado é o nonoxinol-9 a 2% (**FIGURA 3**), que deve ser aplicado a cada relação sexual.

A taxa de falha varia de 6% (uso consistente) a 16% (uso habitual). Protege contra DST (redução de 50% do risco pela oclusão do colo, embora não proteja contra HIV).

O método possui algumas restrições ao seu uso, a saber:

- Alergia ao látex.
- História de síndrome do choque tóxico.
- História de doença valvular cardíaca complicada (hipertensão pulmonar, fibrilação atrial, endocardite infecciosa).
- Pacientes virgens.
- Pacientes com infecções vaginais e/ou DIP.

O uso deve ser evitado em pacientes com prolapso uterino, cistocele, retocele, retroversão uterina fixa e nos casos de alterações anatômicas (septos vaginais, fístulas e cistos vaginais).

Atenção: O diafragma aumenta o risco de infecções geniturinárias. A síndrome de Choque Tóxico raramente ocorre com o uso deste dispositivo. Geralmente quando ocorre, deriva de cepas de *Staphylococcus aureus*.

ESPONJA E CAPUZ CERVICAL

A esponja constitui-se de poliuretano acompanhada de espermicida. É descartável e de fácil colocação. Tem como principal limitação ao uso o custo (produto importado com custo ele-

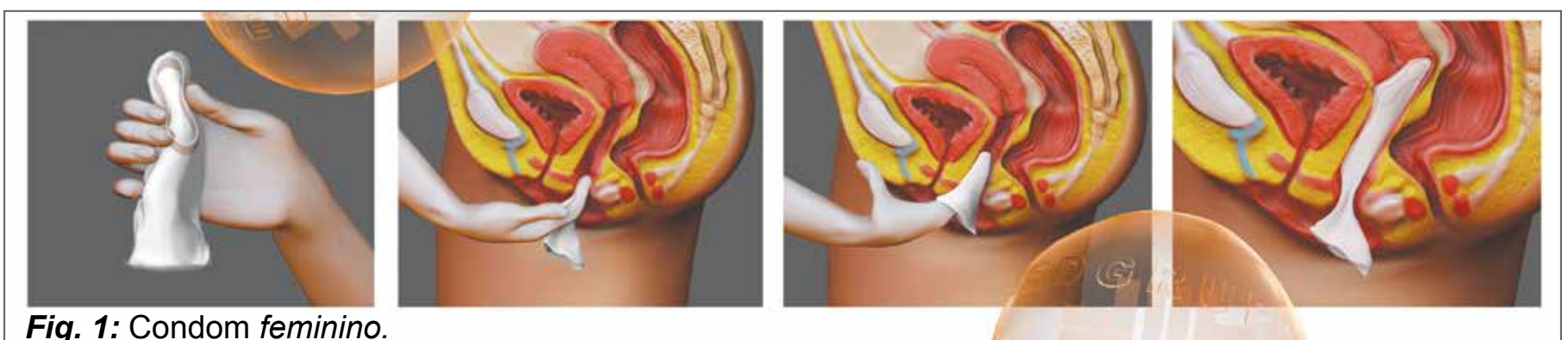


Fig. 1: Condom feminino.

vado). Pode ser utilizada por 24 horas, devendo ser descartada em seguida.

As contraindicações deste método são as mesmas atribuídas ao diafragma. O índice de Pearl varia entre 9 e 32%.

O capuz cervical é um dispositivo de borracha ou látex que se adapta ao colo e se adere a ele, por

sucção. Deve ser utilizado em conjunto com espermicida. Pode ser inserido até 24 horas antes da relação e deve ser retirado seis a oito horas após. Pode ser utilizado em pacientes com prolapso, para os quais o diafragma está contraindicado, mas não pode ser utilizado em pacientes com alterações cervicais, virgens e com infecções vaginais e/ou DIP. Não é método disponível no Brasil. Apresenta eficácia semelhante ao diafragma.

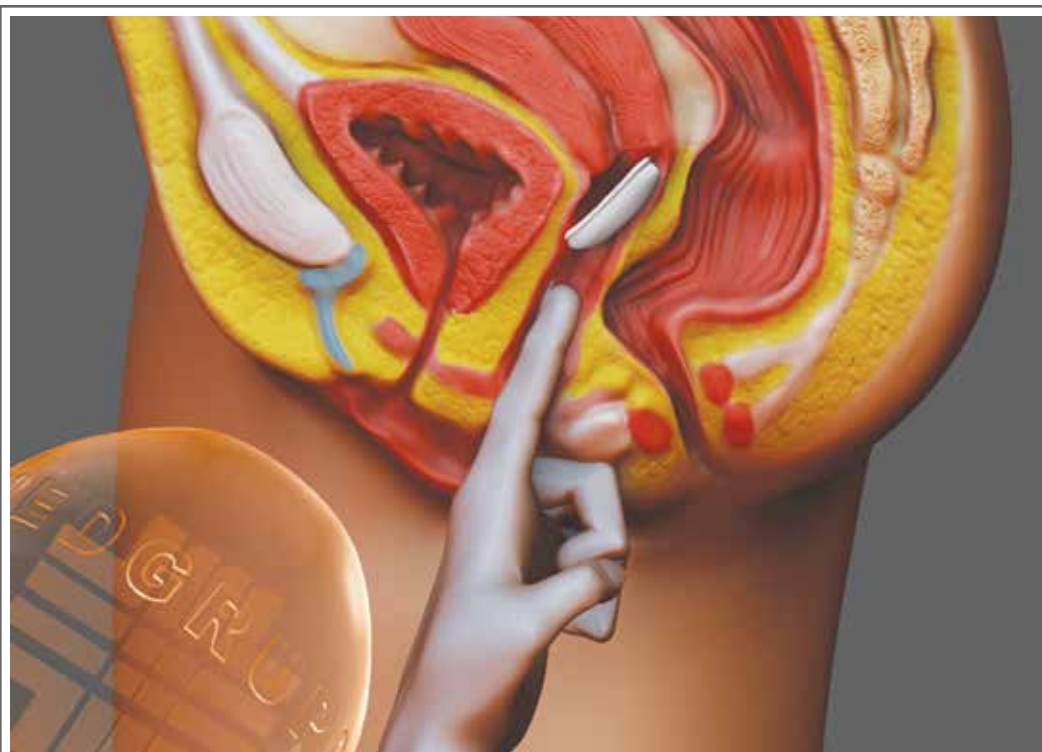


Fig. 2: Diafragma.



Fig. 3: Nonoxinol-9.

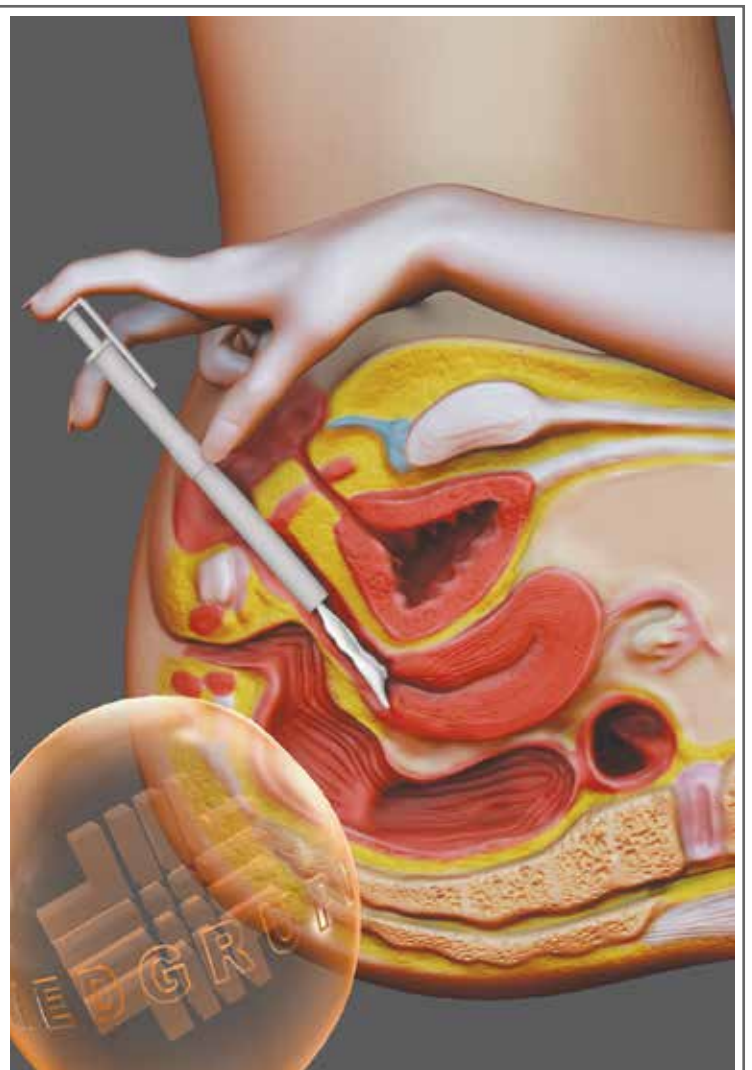


Fig. 4: Espermicida.

GELEIA ESPERMICIDA

Consiste em substâncias químicas que recobrem a vagina e o colo do útero, immobilizando ou destruindo os espermatozoides por lesão da sua membrana celular. Devem ser aplicados antes da relação sexual e são efetivos por duas horas. A paciente e/ou o parceiro podem apresentar reação alérgica.

O produto mais usado tem como base o nonoxinol-9 a 2%. O Octoxinol-9 e o Menfegol correspondem a outros agentes que podem ser empregados. Estas substâncias podem provocar microfissuras na mucosa vaginal, com aumento do risco de transmissão de HIV, sendo considerado categoria 4 em pacientes com HIV/AIDS ou elevado risco para a infecção. O índice de Pearl varia entre 18 e 29% (Pearl correto e típico, respectivamente). Isoladamente, não confere proteção adequada.

Constituem restrição ao uso do método:

- História recente de infecção genital, baixa ou alta.
- Existência de DST/AIDS.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Os dispositivos intrauterinos são artefatos de polietileno, com ou sem adição de substân-

cias metálicas ou hormonais, que exercem efeito anticonceptivo quando colocados dentro da cavidade uterina. Representam um dos métodos mais utilizados em todo o mundo. Podem ser classificados basicamente em duas categorias:

- DIUs não medicados (ou inertes): não contêm ou liberam substâncias ativas. São unicamente constituídos de polietileno.
- DIUs medicados (ou ativos): além de matriz de polietileno, contêm substâncias – metais (cobre) ou hormônios – que exercem ação bioquímica local, aumentando a eficácia anticonceptiva. Dos DIUs medicados, os mais utilizados são os que contêm cobre ou progesterona.

O DIU exerce seu efeito antifertilidade de formas variadas e pode interferir no processo reprodutivo antes mesmo do óvulo atingir a cavidade uterina. Ele atua sobre os óvulos e espermatozoides de várias maneiras, a depender do tipo de DIU utilizado:

1 - Estimula reação inflamatória pronunciada no útero, por ser um corpo estranho. A concentração de diversos tipos de leucócitos, prostaglandinas e enzimas nos fluidos uterino e tubários aumenta consideravelmente, especialmente nos DIUs com cobre.

2 - As alterações bioquímicas interferem no transporte dos espermatozoides no aparelho genital, bem como alteram os espermatozoides e óvulos impedindo a fecundação.

DIFERENÇAS NO MECANISMO DE AÇÃO DOS DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

A depender do tipo de DIU utilizado, algumas diferenças importantes no mecanismo de ação podem ser apreciadas:

➤ SISTEMA INTRAUTERINO (SIU) DE LEVONORGESTREL:

O SIU de levonorgestrel previne a gravidez através do controle do desenvolvimento mensal da camada de revestimento do útero (endométrio), de forma que esta não fica suficientemente espessa para possibilitar gravidez e preparada para uma implantação embrionária. Além disso, ele promove o espessamento do muco normal no canal cervical, o que dificulta a entrada do espermatozoide no útero para fertilizar o óvulo, chamada de espermomigração. Afeta ainda o movimento dos espermatozoides dentro do útero, evitando a fertilização. Como o efeito do SIU é atribuído principalmente ao seu efeito local, a maior parte dos ciclos são ovulatórios com ruptura folicular em mulheres em idade fértil, mas é possível que haja inibição da ovulação em alguns ciclos.

➤ DIU DE COBRE:

O DIU de cobre, como mencionado acima, provoca uma reação inflamatória no endométrio, com alterações histológicas e bioquímicas importantes que interferem na fisiologia normal da espermomigração, fertilização do óvulo e implantação do blastocisto. Os íons de cobre interferem na vitalidade e na motilidade espermática, prejudicando-as, e também diminui a sobrevivência do óvulo no trato genital. Assim, pode-se concluir, pelos dados científicos disponíveis, que os DIUs com cobre agem não apenas na cavidade uterina, mas também fora dela, interferindo em várias etapas do processo reprodutivo.

Por esses mecanismos, o acúmulo de evidências permite afirmar que um complexo e variado conjunto de alterações espermáticas, ovulares, cervicais, endometriais e tubárias estimuladas pelo DIU causam a inibição da fertilização.



DIU DE COBRE

É feito de plástico, com filamento de cobre enrolado em sua haste vertical.

No primeiro ano de uso, as taxas de falhas variam de 0,6% a 1,4%. Nos anos subsequentes é ainda menor. O índice de Pearl é de 0,8%. A efetividade do método se mantém durante todo o período de uso. Não há necessidade de períodos de “descanso” para inserir um novo DIU após a mulher ter usado o anterior por um longo período.

Entre os DIUs de cobre, o mais utilizado é o Tcu 380 A, com duração de dez anos. Existem diversos outros modelos disponíveis, como Multiload 375 (MLCu375), Multiload 250 (MLCu250), Cobre T220 (TCu220) e Cobre T200 (TCu200). Os números no nome do dispositivo referem-se a área de superfície em mm² do cobre exposto na superfície endometrial.

ORIENTAÇÕES GERAIS DE USO:

- A melhor época para inserção é no período menstrual, momento em que o colo uterino está fisiologicamente mais entreaberto e há teoricamente a certeza de ausência de gravidez. Entretanto, garantida a ausência de gravidez, pode ser inserido a qualquer momento. 
- A inserção deve ser realizada por profissional treinado. Esta recomendação diminui o risco de acidentes, como perfuração uterina.
- Possui como pré-requisito para sua colocação a realização de um exame ginecológico minucioso para exclusão de processos inflamatórios, gravidez ou malformações uterinas. Assim, é recomendada a observação de colpocitologia oncótica e ultrassonografia transvaginal recente para excluir principalmente a presença de alterações que distorçam a cavidade uterina, que são contraindicações absolutas para a inserção do DIU (categoria 4 dos critérios de elegibilidade da OMS).
- O tamanho da cavidade uterina deve ser avaliado. O emprego dos dispositivos é ideal em pacientes que apresentem cavidade uterina entre 6 e 9 cm.
- Deve ser posicionado acima do orifício interno do colo uterino. De acordo com alguns autores, é recomendado confirmar a sua posição por meio de ultrassonografia transvaginal nos dois primeiros meses.
- O tempo de duração do DIU de cobre e de progesterona são distintos. Este tempo deve ser respeitado.
- Independente das especificações, o DIU deve ser removido quando a paciente assim o solicitar ou quando estiver sendo eliminado.
- A antibioticoterapia profilática de rotina não é preconizada, salvo em situações clínicas que requeiram profilaxia para endocardite bacteriana.
- Após o parto, pode ser introduzido preferencialmente nos primeiros dez minutos após a saída da placenta, ou a qualquer momento nas primeiras 48 horas ou após quatro semanas deste. A inserção entre estes dois períodos está associada a aumento do risco de expulsão (categoria 3).
- Após um episódio de abortamento, pode ser inserido imediatamente se não houver sinais de infecção. Em caso de abortamento infectado, deve-se tratar a condição e aguardar três meses para sua inserção. 
- Pode ser inserido imediatamente em mulheres que desejam substituir outro método.

➤ Mecanismo de Ação:

O DIU não medicado depende de uma reação de corpo estranho para sua ação contraceptiva, pois se trata de reação inflamatória estéril que produz lesão tecidual mínima porém suficiente para ser espermicida.

O DIU de cobre consiste em um fio de prata corado com cobre. A presença de um corpo estranho e de cobre na cavidade endometrial causas mudanças bioquímicas e morfológicas no endométrio, além

de produzir modificações no muco cervical. O DIU de cobre é associado à resposta inflamatória aumentada com aumento de citocinas citotóxicas. O cobre é responsável por aumento da produção de prostaglandinas e inibição de enzimas endometriais. Estas mudanças afetam adversamente o transporte de espermatozoides de modo a prevenir a fertilização. Os íons de cobre também têm um efeito direto na motilidade espermática, reduzindo a capacidade de penetração no muco cervical. A ovulação não é afetada em usuárias do DIU de cobre.

OBSERVAÇÕES EM RELAÇÃO AOS DISPOSITIVOS DE COBRE:

- Frequentemente causa alterações do sangramento menstrual, como sangramento de escape ou aumento do fluxo menstrual e de cólicas.
- A existência de anemia deve ser cuidadosamente pesquisada e corrigida antes da inserção.

As causas mais frequentes de abandono de uso são o sangramento aumentado e a dor. A frequência de encerramentos por gravidez e infecção é muito baixa. Outras causas para descontinuação do DIU são as razões pessoais, como o desejo de gravidez.

➤ Benefícios:

- método de longa duração. O TCU 380A dura, pelo menos, dez anos; os DIUs inertes nunca precisam ser trocados;
- uma única decisão leva a anticoncepção eficaz e duradoura;
- muito eficaz;
- não interfere nas relações sexuais;
- não diminui o apetite sexual nem o prazer;
- os DIUs com cobre e os inertes não apresen-

- tam os efeitos colaterais do uso de hormônios;
- imediatamente reversível. Quando removido, a mulher pode engravidar tão rapidamente quanto uma mulher que não usou o DIU;
- os DIUs com cobre e os inertes não interferem na qualidade ou quantidade do leite materno;
- pode ser inserido imediatamente após o parto ou após um abortamento induzido (se não há evidência de infecção);
- pode ser usado até a menopausa (até um ano ou mais após a última menstruação);
- não interage com outra medicação.

SIU LIBERADOR DE LEVONORGESTREL (MIRENA®) – (LNG 20)

Consiste em um dispositivo em forma de T (**FIGURAS 5 e 6**), com 32x32 mm, contendo um reservatório de 52 mg de levonorgestrel, que libera 20 mcg do progestágeno diariamente (vai diminuindo de forma gradual: 15 mcg do segundo ao quinto e 12 mcg do sexto ao sétimo ano). A taxa de falhas do dispositivo medicado com levonorgestrel é de 0,1% no primeiro ano de uso.



Fig. 6: DIU hormonal com levonorgestrel (Mirena®).

A duração do efeito contraceptivo perdura por cinco a sete anos. A literatura mais recente considera que pode ser eficaz por períodos mais longos.

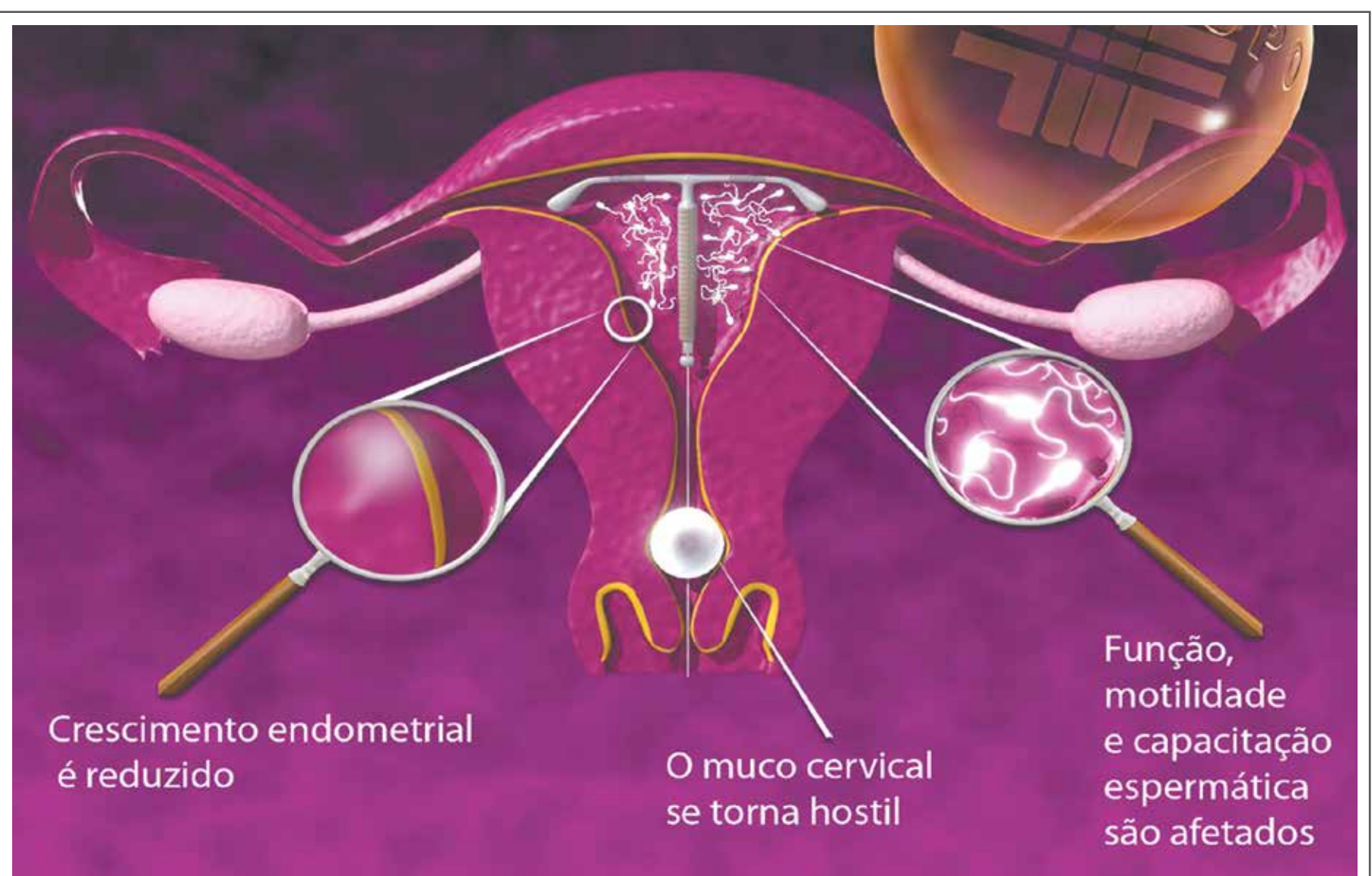


Fig. 5: DIU hormonal com levonorgestrel.

>> Mecanismo de Ação:

- Torna o muco cervical espesso e hostil à penetração do espermatozoide, inibindo a sua motilidade no colo, no endométrio e nas tubas uterinas, prevenindo a fertilização.
- A alta concentração de levonorgestrel no endométrio impede a resposta ao estradiol circulante.
- Apresenta forte efeito antiproliferativo no endométrio.
- Inibe a atividade mitótica do endométrio.
- Mantém a produção estrogênica, o que possibilita uma boa lubrificação vaginal.

Provoca anovulação em aproximadamente 25 a 50% das mulheres. Mesmo assim, representa método de alta eficácia, devido a todas as características mencionadas anteriormente.

Resumindo: devido aos níveis elevados de levonorgestrel na cavidade uterina, causa supressão dos receptores de estradiol no endométrio, atrofia endometrial e inibição da passagem do espermatozoide através da cavidade uterina.

OBSERVAÇÕES EM RELAÇÃO AOS DISPOSITIVOS MEDICADOS DE PROGESTERONA:

- Pode ocorrer sangramento irregular nos primeiros cinco meses.
- Muitas mulheres ficam em amenorreia por atrofia endometrial (20% no primeiro ano e 50% nos cinco anos).
- Possíveis efeitos colaterais: cefaleia, náuseas, depressão, ganho de peso, acne e mastalgia.
- Não é indicado para contracepção de emergência, embora alguns autores recomendem utilidade para este fim.

IMPORTANTE

A taxa de gravidez do Mirena é de cerca de 0,2 por 100 mulheres (semelhante à da esterilização cirúrgica); o DIU TCU 380A apresenta taxa de cerca de 0,8 por 100 mulheres.

Sua grande vantagem é sua ação basicamente local, com poucos efeitos sistêmicos e a diminuição do volume menstrual. Cerca de 50% das mulheres entram em amenorreia por atrofia do endométrio.

>> Efeitos colaterais:

- Sangramento irregular ou *spotting* nos primeiros três a cinco meses; é a principal causa de descontinuação do método.
- Cefaleia, náuseas, depressão.
- Queixas menos comuns são: acne, mastalgia, ganho de peso.

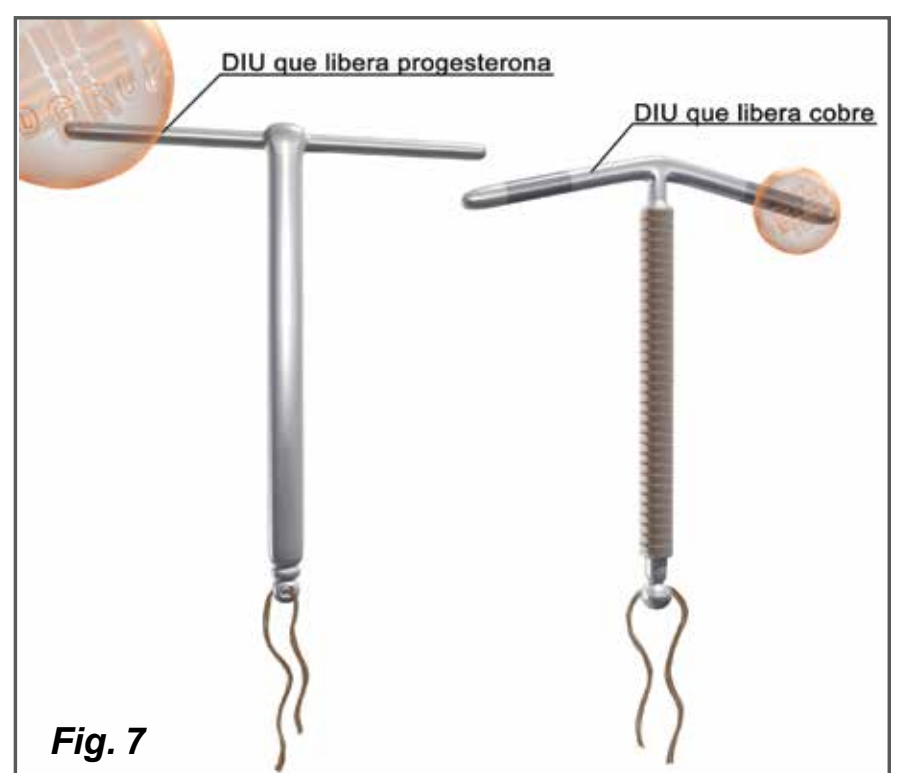
>> Benefícios:

- Efeitos sobre o ciclo menstrual: reduz a quantidade e a duração do fluxo menstrual; reduz a intensidade da dismenorreia. Aproximadamente 15% das mulheres desenvolvem espaniomenorreia (sangramento com intervalo maior do que 45 dias) no final do primeiro ano de uso (intervalo entre as menstruações maior que 45 dias).
- Previne anemia relacionada à perda sanguínea durante a menstruação.
- Não altera a pressão arterial, o metabolismo de carboidratos e lipídios ou as enzimas hepáticas.
- Não altera o HDL-colesterol e os parâmetros de coagulação sanguínea.
- Promove o controle da menorragia; alguns estudos sugerem que o método possa ser um tratamento eficaz para retardar ou evitar algumas indicações de histerectomia.

>> OBSERVAÇÕES REFERENTES AOS DISPOSITIVOS:

A ação contraceptiva do DIU é imediata, não necessitando do uso de outros métodos associados nas primeiras relações.

A fertilidade é rapidamente restaurada após a suspensão do uso. Aproximadamente, oito em dez mulheres engravidam até o primeiro ano da retirada.



INTERCORRÊNCIAS COM O USO DO DIU

- Perfuração uterina (evento raro).
- Expulsão: é mais frequente no primeiro mês após a colocação e em nulíparas.
- Dismenorreia e sangramento anormal (DIU com progestágeno diminuiu o sangramento vaginal). Podem ser minimizados com AINE e anti-hemorragicos, como o ácido tranexâmico.
- Doença Inflamatória Pélvica:

O DIU de *Dalkon Shield* (retirado do mercado) aumentava o risco de Doença Inflamatória Pélvica (DIP) em oito vezes. Os dispositivos utilizados no momento estão associados a um risco significativamente menor (risco relativo de 1,2 a 2,2), quando comparados com aquele.

Estudos recentes (CDC 2015) mostraram que não há evidência consistente entre a utilização de DIU e a ocorrência de DIP. O aumento do risco em usuárias só foi constatado nas primeiras três semanas após a inserção do dispositivo, o que poderia refletir a presença de infecção preexistente e a falta de técnica e de precauções assépticas no momento da inserção.

A profilaxia antibiótica de rotina na colocação do DIU não está indicada e deve ser reservada apenas para pacientes com risco de endocardite. Idade menor de 20 anos é fator de risco para DST e o uso do DIU nesta faixa etária poderia permitir que o uso de método de barreira fosse ignorado devido ao comportamento sexual liberal comum nesta faixa etária.

IMPORTANTE

A doença inflamatória pélvica associada ao DIU acontece pouco tempo após a inserção, por conta de infecções preexistentes não diagnosticadas ou devido à técnica inadequada. A infecção que ocorre meses após a inserção do DIU não se correlaciona ao seu uso, estando provavelmente envolvida com as DST.

– Prenhez ectópica: entre as raras gravidezes ocorridas em uso do DIU (pequeno número – Índice de Pearl de 0,2 com o DIU hormonal), existe maior risco de estarmos diante de uma gestação ectópica.

IMPORTANTE

Uma questão frequentemente mal interpretada e presente em concursos é a associação do uso do DIU com o aumento do risco de gravidez ectópica.

O DIU, seja de cobre ou hormonal, é método anticoncepcional de alta eficácia, ou seja, seu uso **diminui** o risco de uma gestação. Entretanto, em caso de falha do método, a chance da gravidez instalar-se fora da cavidade uterina é maior do que nas pacientes usuárias de outros métodos ou não usuárias de qualquer método. Quando a gravidez ocorre, uma em cada 30 será ectópica.

Isso ocorre porque o mecanismo de ação do DIU se restringe à alteração da função tubária, do muco cervical e do endométrio. Não interfere na função ovulatória e, portanto, em caso de concepção, existe uma grande probabilidade desta gravidez implantar-se fora da cavidade uterina. Portanto, o risco relativo de gravidez ectópica é maior com o uso do método, porém o risco absoluto não. Tanto o DIU de cobre como o DIU medicado com progesterona podem ser utilizados em pacientes que já tiveram um episódio de gravidez ectópica.

>> O que fazer em caso de gravidez em uso de DIU?

Caso uma paciente engravide em uso de DIU, deve-se orientá-la quanto aos riscos de infecção intrauterina e propor a retirada do dispositivo, o qual deve ocorrer preferencialmente até a 12ª semana. A conduta depende basicamente da visualização dos fios do dispositivo:

Se os fios do endoceptivo estão visíveis:

- A remoção é indicada devido ao risco de infecção grave e existe um risco ligeiramente maior da ocorrência de um abortamento espontâneo.
- Se a paciente estiver de acordo, remova o dispositivo ou encaminhe para remoção.

Se os fios do endoceptivo não estão visíveis:

- Existe um risco aumentado para aborto espontâneo e infecção. A gravidez deve ser acompanhada cuidadosamente.

Cerca de 50% das pacientes que engravidam com DIU terão um abortamento espontâneo. A retirada do DIU aumenta a chance de manutenção da gravidez.

>> O que fazer em caso de DIP em uso de DIU?

Trate a DIP usando os antibióticos apropriados. Não há geralmente necessidade de remover o DIU se a paciente desejar continuar a usá-lo (*Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use*. OMS: Genebra, 2005). A continuação do uso do DIU depende da escolha informada por parte da mulher e dos seus fatores de risco atuais quanto a DST e DIP.



A tendência atual é pelo início da terapêutica antibiótica e retirada do dispositivo caso não haja melhora em 48 horas. Entretanto, esta conduta não é unânime entre os autores; alguns recomendam sua pronta retirada com início concomitante da antibioticoterapia.

CONTRAINDICAÇÕES AO USO DO DIU



As contraindicações ao uso do DIU divergem um pouco entre os autores. A seguir apresentamos apenas as contraindicações classificadas como categoria 3 ou 4 citadas pela OMS. Ao final do capítulo, serão apresentadas outras situações mencionadas por outros autores:

Contraindicações	OMS
Gravidez	4
Infecção puerperal	4
Imediatamente após aborto séptico	4
Sangramento vaginal inexplicado (antes da investigação, para início de uso)	4
Câncer de colo uterino (aguardando tratamento, para início de uso)	4

Contraindicações (Continuação)	OMS
Câncer de endométrio (para início de uso)	4
Doença inflamatória pélvica atual (para início do uso)	4
Cervicite purulenta ou clamídia ou gonorreia (para início de uso)	4
Fatores de risco para DST (para início de uso)	2/3
Doença trofoblástica gestacional benigna e maligna	3/4
Alterações anatômicas que distorcem a cavidade uterina	4
Mioma uterino com distorção da cavidade uterina	4
Tuberculose pélvica (para início de uso)	4
48 horas a 4 semanas após o parto	3
AIDS não tratada (para início de uso)	3
Tuberculose pélvica	4/3
Câncer de ovário (para início de uso)	3
Câncer de mama atual (LNG-20)	4
Antecedente de câncer de mama (LNG-20)	3
Enxaqueca com aura (para continuação de uso de LNG-20)	3
Cirrose descompensada (para continuação de uso de LNG-20)	3
Tumores hepáticos benignos (adenoma hepatocelular) e malignos (LNG-20)	3
História atual de TVP e TEP (LNG-20)	3
Uso de inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa (LNG-20) para início	2/3
Uso de inibidores não nucleotídeos da transcriptase reversa (LNG-20) para início	2/3
Uso de inibidores da protease/ritonavir (LNG-20) para início	2/3
Doença cardíaca isquêmica atual ou passada (LNG-20 para continuação do uso)	3
LES com trombocitopenia (para início de uso de DIU de Cobre)	3
LES com anticorpos antifosfolídeos positivos ou desconhecidos (LNG-20)	3

CONTRACEPÇÃO HORMONAL

Os contraceptivos hormonais são constituídos de um estrogênio e uma progesterona (progestogênio) sintéticos. Eventualmente, um progestogênio isolado é utilizado. São confeccionados em formulações oral (mais comumente prescrito), vaginal, transdérmica, injetável e na forma de implantes.

MECANISMO DE AÇÃO

Os contraceptivos combinados (orais, injetáveis, adesivos ou anel) promovem a anovulação

através do bloqueio do eixo hipotálamo hipofisário. Suprimem o Hormônio Luteinizante (LH) e o Hormônio Folículo Estimulante (FSH) basais e diminuem a capacidade da hipófise de secretar gonadotrofinas quando estimulada pelo GnRH, além de possuírem ação hipotalâmica. O componente progestagênico inibe predominantemente a secreção de LH, enquanto o componente estrogênico age predominantemente inibindo a secreção do FSH. Com isso, os folículos ovarianos não amadurecem, não produzem estrogênio e não ocorre o pico de LH no meio do ciclo, que é fundamental para a ovulação.

Os contraceptivos orais contendo apenas progestogênios (minipílula ou pílula progestínica) promovem ciclos ovulatórios em 40% dos casos e, eventualmente, há maturação do folículo ovariano. Agem principalmente atrofiando o endométrio e tornando o muco cervical mais espesso, alterando a motilidade tubária. A pílula contendo somente desogestrel 0,075 mg (Cerazette®) é mais efetiva em inibir a ovulação (97% das usuárias) e apresenta índice de Pearl de 0,3 a 0,8 por 100 mulheres/ano, o mesmo das pílulas combinadas.

ANTICONCEPCIONAIS ORAIS (ACO)

Os anticoncepcionais orais representam o método reversível mundialmente mais utilizado.

COMBINADOS

Associação de estrógenos e progestágenos que varia nas dosagens hormonais e no tipo de progestágeno.

Existem três tipos de formulações contendo doses variadas de hormônios: monofásicas, bifásicas e trifásicas.

As mais usadas são as monofásicas, que mantêm a mesma dose hormonal durante todo o ciclo. As bifásicas e as trifásicas apresentam variações na quantidade hormonal tentando mimetizar o ciclo. A primeira caixa deve ser iniciada no primeiro dia da menstruação. Caso se opte por iniciá-lo em outra fase do ciclo, deve-se ter certeza da ausência de gravidez e associar método de barreira durante sete dias após seu início.

>> Mecanismo de ação:

Além do efeito sobre as gonadotrofinas já citado anteriormente, os ACOs promovem alterações no muco cervical (tornando-o espesso e dificultando a ascensão de espermatozoides), alterações no endométrio (tornando-o atrófico e desfavorável à implantação) e alterações no transporte ovular pelas trompas.

O estrogênio usado atualmente nos contraceptivos orais é o **etinilestradiol**. Recentemente, foi lançado pela Bayer um novo anticoncepcional, denominado Qlaira®, contendo valerato de estradiol como estrogênio, um estrogênio natural, e dienogest como progestágeno.

Os progestágenos variam nos seus efeitos clínicos (ver **Tabela 1**) e podem ser derivados da progesterona (17-hidroxiprogesterona), da testosterona (19-nortestotona) ou da espironolactona:

Derivados da 17-hidroxiprogesterona:

– nos ACO combinados: acetato de ciproterona e acetato de clormadinona.

– nos injetáveis ou implantes: acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetofenido de di-hidroxiprogesterona.

Derivados da 19-nortestosterona:

- Estranos: noretisterona, acetato de noretisterona, acetato de etinodiol, linestrenol e noretinodrel.

- Gonanos: levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato e norgestrel.

O dienogest é considerado quimicamente híbrido, do tipo pregnano/estrano.

Derivados da espironolactona: drospirenona.

Tab. 1: Atividade biológica da progesterona e dos principais progestagénios.

Progestagénica	Antigonadotrópica	Antiestrogénica	Estrogénica	Androgénica	Antiandrogénica	Glicocorticoide	Antimineralo-corticoide
Progesterona	+	+	-	-	±	+	+
Derivados da 17-alfa hidroxiprogesterona							
Acetato de ciproterona	+	+	-	-	++	+	-
Acetato de medroxiprogesterona	+	+	-	±	-	+	-
Derivados da 19-norprogesterona							
Acetato de nomegestrol	+	+	-	-	±	-	-
Trimegestona	+	+	-	-	±	-	±
Derivados da 17-alfa espironolactona							
Drospirenona	+	+	-	-	+	-	+
Derivados da 19-Nortestosterona							
Noretisterona	+	+	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	-	+	-	-	-
Gestodeno	+	+	-	+	-	+	+
Desogestrel	+	+	-	+	-	-	-



IMPORTANTE

A androgenicidade pode ser resumida da seguinte forma:

- Derivados da 19-nortestosterona – efeito androgênico.
- Derivados da espirolactona e 17-hidroxi-progesterona – efeito antiandrogênico (exceto acetato de medroxiprogesteronona – efeito androgênico).
- Efeito antimineralocorticoide: gestodeno e drospirenona.

Atenção:

A dosagem de estrogênio maior que 35 mcg ao dia aumenta o risco tromboembólico. Até o momento, a menor quantidade de estrogênio utilizada em contraceptivo oral é de 15 mcg. A principal vantagem da redução hormonal seria uma provável redução do risco cardiovascular, ainda não comprovada. Entretanto, doses muito baixas de estrógenos se associam a mais episódios de escape e maior probabilidade de ausência de sangramento após a interrupção da medicação (menor estímulo estrogênico endometrial, resultando em atrofia).

Classificam-se os anticoncepcionais orais combinados como de alta, média, baixa e muito baixa dosagem, de acordo com a dose de estrógenos contida em cada comprimido.

Alta – > 50 mcg de etinilestradiol (em desuso)

Média – 50 mcg de etinilestradiol

Baixa – 30 a 35 mcg de etinilestradiol

Muito Baixa – 15 a 20 mcg de etinilestradiol

O termo anticoncepcional de baixa dose define as formulações com menos de 50 mcg de etinilestradiol. O índice de Pearl é o mesmo independente da concentração de etinilestradiol (EE) empregada no ACO, já que os estudos que compararam ACOs com diferentes concentrações de EE (35, 30, 20 ou 15 mcg) mostraram eficácia e perfil de efeitos adversos similares.

O principal fator de risco para trombose é o componente estrogênico. O risco pode ser potencializado em função do progestógeno associado. O de maior risco seria o desogestrel e o

de menor risco, o levonorgestrel. Tal risco só é significativo durante o uso dos anticoncepcionais, e nos três meses seguintes à sua interrupção, com posterior normalização do risco.

O fumo é um fator de risco para trombose arterial quando associado aos ACO. Vale ressaltar que também é fator de risco para Trombose Venosa Profunda (TVP), só que em uma escala menor.

O hábito de fumar é responsável por uma incidência aumentada de infarto do miocárdio e por outros eventos tromboembólicos entre usuárias de ACO, particularmente após os 35 anos de idade. Isto se deve provavelmente à interação sinérgica da nicotina e dos estrogênios influenciando nos fatores de coagulação, na agregação plaquetária e na ação vasoconstritora da nicotina mediada pela alteração na formação das prostaciclina. Portanto, o tabagismo em mulheres acima de 35 anos de idade constitui contraindicação para o uso de anticoncepcionais hormonais combinados orais. A interrupção do hábito de fumar deve ter ocorrido há, pelo menos, 12 meses para se considerar como ex-tabagista e permitir o uso deste fármaco.

>> Modo de uso

Os ACO combinados mais utilizados são compostos de 21 comprimidos e devem ser iniciados no primeiro dia da menstruação. Após 21 dias consecutivos, devem-se fazer sete dias de pausa entre as cartelas, reiniciando no oitavo dia. O ideal é tomar a pílula sempre no mesmo horário. Existem também pílulas de 22, 24 (pausa de quatro dias) e 28 dias (uso ininterrupto) – (**FIGURA 8**).



Fig. 8

A pílula, se usada corretamente, oferece proteção anticoncepcional já no primeiro ciclo de uso. A efetividade da pílula se mantém durante todo o período de uso. Pode ser usada da adolescência até a menopausa, sem necessidade de pausas para “descanso”. Pode ser usada por mulheres de qualquer idade que não tenham fatores que contraindiquem seu uso.

➤ **Contraindicações (Categorias 3 e 4 da OMS):**

Os ACO possuem contraindicações ao seu uso, que são muito abordadas nas provas de residência. Por conseguinte, é muito importante a sua memorização.

Contraindicações	OMS
Mutações trombogênicas	4
Amamentação com menos de 6 semanas do parto	4
Pós-parto sem amamentação com menos de 21 dias sem fator de risco para TVP	3
Pós-parto sem amamentação com menos de 21 dias com fator de risco para TVP	4
Pós-parto sem amamentação entre 21 e 42 dias com fator de risco para TVP	3
Fumo > 35 anos: menos que 15 cigarros	3
Fumo > 35 anos: 15 ou mais cigarros por dia	4
Vários fatores de risco para DCV	3/4
Antecedente de hipertensão, quando a PA não pode ser avaliada	3
Hipertensão controlada onde a PA pode ser avaliada	3
PAS entre 140 e 159 e PAD entre 90 e 99	3
PAS > 160 e PAD > 100	4
Hipertensão com doença vascular	4
História de TVP e TEP	4
História atual de TVP e TEP	4
TVP/TEP em uso de anticoagulação	4
Cirurgia com imobilização prolongada	4
Doença cardíaca isquêmica atual ou passada	4
AVC: história ou atual	4
Doença valvar com complicações	4
Enxaqueca sem aura < 35 anos (para continuação do uso)	3
Enxaqueca sem aura > 35 anos	3/4
Enxaqueca com aura em qualquer idade	4
Ca mama atual	4
Passado de câncer de mama sem evidência por 5 anos	3
Diabetes com nefro, retino ou neuropatias	3/4
Diabetes por mais de 20 anos ou outra doença vascular	3/4
Cirrose descompensada	4
Doença biliar atual ou tratada clinicamente	3

Antecedente de colestase com uso de ACO	3
Hepatite viral aguda (para início de uso)	4
Tumor hepático benigno (adenoma hepatocelular)	4
Tumor hepático maligno	4
Uso de Rifampicina ou alguns anticonvulsivantes*	3
LES com SAF positivo ou desconhecido	4
Uso de inibidores de protease associados a Ritonavir	3
Uso de Lamotrigina	3

* (Fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato e oxcarbazepina).

➤ **Interações Medicamentosas**



Existem fármacos que reduzem a eficácia dos ACO por diminuírem a quantidade dos componentes esteroides ou alterarem sua absorção intestinal. Citamos a rifampicina, alguns anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, primidona...) e alguns antirretrovirais (nelfinavir, ritonavir, lopinavir e nevirapina). Outros medicamentos têm sua ação diminuída pelos ACO, como a metildopa, hipoglicemiantes e a guanetidina.

Efeitos Benéficos dos ACO

- Regularizam os ciclos menstruais.
- Promovem alívio da Tensão Pré-Menstrual (TPM), melhora do hirsutismo e acne leve.
- Diminuem o risco para DIP (50%), gestação ectópica e doença trofoblástica gestacional.
- Reduzem o risco de neoplasia de ovário e endométrio, principalmente do primeiro.
- Diminuem o fluxo menstrual e a incidência de dismenorreia, sendo também benéficos na endometriose e na hemorragia associada à miomatose uterina, além de diminuir a anemia provocada pelo fluxo menstrual intenso.
- Impedem formação de cistos funcionais ovarianos e melhora das doenças benignas da mama.
- Aumentam a densidade óssea.
- Parecem melhorar a artrite reumatoide e diminuir o risco de miomatose e cisto de ovário.
- Previnem endometriose quando utilizados continuamente.

➤ **Efeitos Colaterais dos ACO**

São atribuídos aos **estrógenos**: cefaleia, tonteira, vômito, náusea, edema, irritabilidade e cloasma.

Aos **progestógenos** são atribuídos: depressão, cansaço, alterações da libido, amenorreia, acne e ganho de peso.

Nos anticoncepcionais de baixa dose estrogênica, pode haver sangramento de escape no meio dos ciclos, sendo este fenômeno corrigido com o tempo. Esta complicação está relacionada à dose de etinilestradiol na composição

da pílula, pois o estrogênio contido nos ACO possui a função de estabilizar o endométrio, evitando a descamação irregular (*spotting*). Assim, se por um lado os ACO com dose ultrabaixa de EE (15 mcg) apresentam menor risco cardiovascular e efeitos colaterais relacionados ao excesso de estrógenos, por outro exercem menor controle de ciclo, ou seja, menos ciclos normais, mais sangramentos de escape e maior ausência de sangramento de retirada. É importante ressaltar que a ocorrência desses eventos indesejáveis não foi correlacionada a uma diminuição da eficácia do método. Portanto, a ocorrência de sangramento de escape não é sinônimo de ineficácia medicamentosa e não impõe o uso de método contraceptivo adicional à pílula.

Caso o ginecologista queira intervir nesse sangramento de escape, recomenda-se a associação de estrógenos por alguns dias (estrogênio conjugado – *Premarin*[®] – por três a cinco dias no momento do sangramento) ou o uso de pílula com maior dosagem estrogênica. Esta última abordagem, embora recomendada por diversos autores, não é bem fundamentada, já que o efeito do componente progestogênico nos ACO sempre supera o estrogênico, provocando atrofia endometrial que, na verdade, é a responsável pela maioria dos sangramentos de escape.

Estudos ainda não conseguiram comprovar um possível aumento da incidência de câncer de mama (parece haver um pequeno aumento – ler apostila de “Câncer de Mama”) e de câncer de colo de útero. Um aumento na incidência deste último parece se dever a um maior número de relações sexuais desprotegidas.

Pacientes com diabetes e doença macro ou microvascular devem dar preferência a outros métodos contraceptivos que não os ACO. Pacientes com hipertensão e enxaqueca, principalmente na presença de aura, possuem risco aumentado de complicações cardiovasculares com uso de anticoncepcionais combinados.

Comparativamente, o levonorgestrel na dose de 250 mcg tem o maior impacto sobre o perfil insulinêmico quando comparado ao próprio hormônio nas doses de 150 mcg e 100 mcg ou ao desogestrel, gestodeno e drospirenona. Deve-se considerar, no entanto, que clinicamente esse efeito é desprezível, só sendo considerado na escolha do contraceptivo diante de circunstâncias especiais, como em pacientes diabéticas.

➤ **Conduta no Pós-Parto: mulheres após o parto podem utilizar anticoncepcionais combinados?**

Recomenda-se que mulheres que estejam amamentando só iniciem o uso de ACO combinados a partir do término do aleitamento ou a partir do sexto mês pós-parto. Caso não esteja amamentando, pode iniciar seu uso a partir da terceira semana pós-parto se não apresentar outros fatores de risco para TVP.

➤ **Esquecimento da Pílula: O que fazer em caso de esquecimento de uma pílula?**

Se esquecer de tomar uma pílula:

- Tomar uma pílula (a esquecida) imediatamente ao lembrar.
- Tomar a pílula seguinte no horário regular.
- Tomar o restante das pílulas regularmente, uma a cada dia.

Se esquecer de tomar duas ou mais pílulas:

- Orientá-la a usar *condom*, espermicidas ou evitar relações sexuais durante sete dias.
- Tomar uma pílula imediatamente.
- Contar quantas pílulas restam na cartela:
 - Se restam sete ou mais pílulas: tomar o restante como de costume. Se restam menos que sete pílulas: tomar o restante como de costume e iniciar uma nova cartela no dia seguinte após a última pílula da cartela; neste caso, a menstruação pode não ocorrer naquele ciclo.

A mulher deve fazer uma pausa no uso de anticoncepcionais orais depois de certo tempo?

Não. Não há evidências de que a pausa tenha efeito benéfico. Esta prática pode levar a uma gravidez não desejada.

MINIPÍLULA

Tem uma dose de progestogênio de metade a 1/10 dos ACO combinados. É mais apropriada para a lactação, visto que sua eficácia menor pode ser compensada pelo efeito anticoncepcional da lactação. A minipílula também pode ser usada por mulheres que não amamentam, principalmente em situações específicas, como proximidade com a menopausa.

Promove espessamento do muco cervical e decidualização do endométrio. Anovulação não é um efeito esperado, ocorrendo em cerca de 40 a 50% dos ciclos menstruais.

A minipílula pode ser composta de:

- Noretisterona 0,35 mg (*Micronor*[®], *Norestin*[®])
- Levonorgestrel 0,030 mg (*Nortrel*[®])
- Linestrenol 0,5 mg (*Exluton*[®]).

Na lactação, a minipílula tem um índice de falha de 0,5 em 100 mulheres/ano e deve ser tomada diariamente, na mesma hora e sem pausas. Atrasos maiores que três horas já provocam uma taxa maior de falhas.

➤ **Efeitos colaterais:**

Para as mulheres que não amamentam, os efeitos colaterais mais comuns são: alterações no fluxo menstrual, *spotting*, amenorreia persistente e fluxo abundante ou prolongado. Nas lactantes pode haver um prolongamento da amenorreia. Outros efeitos observados são cefaleia e sensibilidade mamária.

➤ **Indicações:**

A maior indicação da minipílula é na amamentação. Pode ser iniciada em qualquer momento após o parto, mesmo que a paciente esteja amamentando, pois não prejudica a produção de leite e não há efeitos adversos para o recém-nascido.

A medicação pode ser usada nas seguintes situações: doenças mamárias benignas, hipertensão arterial, coagulopatias e cardiopatias valvares, tabagistas com mais de 35 anos, em contraindicações ao uso de estrógenos.

➤ **Contraindicações (Categorias 3 e 4 da OMS):**

Contraindicações	OMS
História atual de TVP e TEP	3
Doença cardíaca isquêmica atual ou passada (para continuação)	3
AVC: história ou atual (para continuação)	3
Enxaqueca com aura (para continuação)	3
Ca mama atual	4
Passado Ca mama sem evidência por 5 anos	3
Cirrose descompensada	3
Tumor hepático maligno	3
Tumor hepático benigno (adenoma hepatocelular)	3
Uso de rifampicina e alguns anticonvulsivantes*	3
LES com anticorpos antifosfolídeos positivos ou desconhecidos	3
Uso de Inibidores de protease associados a Ritonavir	3

* (Fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato e oxcarbazepina).

Como vimos anteriormente, a minipílula é composta exclusivamente de progestágeno. Como sua eficácia é de aproximadamente 96%, esta medicação não é recomendada como método único, tendo melhor indicação no período da lactação, em que a fertilidade está diminuída, e na perimenopausa, pela menor fertilidade nesta faixa etária e pelo maior risco de trombose com o uso de ACO combinados. Devemos lembrar que a interferência da minipílula na lactogênese é desprezível. A utilização é de forma contínua sem intervalos.

A minipílula inibe a ovulação em apenas 40-50% dos ciclos menstruais.

Os sangramentos irregulares (pela secreção endógena de estrógenos que pode ocorrer) e um maior risco para gravidez ectópica (não há sempre inibição da ovulação) constituem-se em possíveis complicações de seu uso.

Atualmente, há no mercado uma pílula com maior dose de progestogênio (desogestrel 75 mcg – Cerazette®) que tem uma eficácia melhor que as já citadas (Pearl de cerca de 0,2), devido ao maior efeito inibitório sobre a ovulação (anovulação em 97% dos ciclos menstruais). Deve ser utilizada de forma contínua.

Aproximadamente 50% das mulheres apresentam amenorreia ou sangramento infrequente com seu uso. Outros efeitos secundários menos frequentes são cefaleia, acne, sensibilidade mamária, náusea, vaginite e dismenorreia.

ANTICONCEPCIONAIS INJETÁVEIS

TRIMESTRAIS

Entre as formulações injetáveis, a Depomedroxiprogesterona é a mais empregada (Acetato de Medroxiprogesterona – AMPD). Uma dose trimestral de 150 mg intramuscular suprime a ovulação geralmente por 14 semanas. A ação do método consiste em inibir os picos de estradiol e conseqüentemente os de LH, evitando com isso a ovulação, além de provocar espessamento do muco cervical, o que dificulta a passagem dos espermatozoides pelo canal cervical, e atrofia do endométrio (Pearl de 0,3%).

Como efeitos indesejáveis, podemos citar:

- . Atraso no retorno da fertilidade, podendo chegar a nove meses após o término do uso.
- . Depressão
- . Ganho de peso
- . Alteração da libido e do humor
- . Acne
- . Queda de cabelo
- . Mastalgia
- . Sangramento irregular

Pode levar a uma diminuição da densidade óssea, que não se mostrou significativa em diversos estudos, e que pode ser totalmente reversível com a descontinuação do uso. Seu uso não aumenta o risco de trombose. Não foi confirmado até agora um maior risco de câncer cervical invasivo, de ovário e câncer hepático entre usuárias de progestágenos de depósito (AMPD).

➤ **Contraindicações (Categorias 3 e 4 da OMS):**

Contraindicações	OMS
Amamentação com menos de 6 semanas do parto	3
Tumor hepático maligno	3
Tumor hepático benigno (adenoma hepatocelular)	3
Vários fatores de risco para DCV	3
História atual de TVP e TEP	3
Doença cardíaca isquêmica atual ou passada	3
AVC: história ou atual	3
Enxaqueca com aura (continuação)	3
Sangramento vaginal inexplicado	3
Ca mama atual	4
Passado Ca mama sem evidência por 5 anos	3
Cirrose descompensada	3

Contraindicações (Continuação)	OMS
PAS \geq 160 e PAD \geq 100	3
Hipertensão com doença vascular	3
Diabetes com nefro, retino ou neuropatias	3
Diabetes por mais de 20 anos ou outra doença vascular	3
LES com anticorpos antifosfolipídeos positivos ou desconhecidos	3
LES com trombocitopenia severa (para início)	3

Deve ser administrado até o quinto dia do ciclo por via muscular profunda; e as doses subsequentes, a cada 90 dias. Não se deve massagear ou colocar bolsa de água quente no local de forma a não acelerar sua absorção.

MENSAIS

Embora os anticoncepcionais injetáveis combinados mensais sejam semelhantes em alguns aspectos aos anticoncepcionais orais combinados, a principal diferença entre ambos é a presença de um estrogênio natural na composição dos injetáveis, em oposição ao estrogênio sintético dos anticoncepcionais orais. Essa característica confere maior segurança no uso dos anticoncepcionais injetáveis combinados em relação à pílula combinada.

Os contraceptivos hormonais injetáveis combinados têm uma posologia mensal e podem ser encontrados no Brasil nas seguintes associações:

- *acetofenido de algestona (di-hidroxiprogesterona) (150 mg) mais enantato de estradiol (10 mg) (Perlutan[®]),*
- *enantato de noretisterona (50 mg) mais valerato de estradiol (5 mg) (Mesigyna[®]) e*
- *acetato de medroxiprogesterona (25 mg) mais cipionato de estradiol (5 mg) (Ciclofemina[®]).*

A mulher deve tomar as injeções todos os meses, a intervalos de 27 a 33 dias. Como medida prática, recomenda-se tomar a injeção sempre no mesmo dia do mês; quando esse dia for sábado ou domingo, ela pode esperar até segunda-feira.

➤ Contraindicações (Categorias 3 e 4 da OMS):

Contraindicações	OMS
Mutações trombogênicas	4
Amamentação com menos de 6 semanas do parto	4
Amamentação entre 6 semanas e 6 meses	3
Pós-parto sem amamentação com menos de 21 dias sem fator de risco para TVP	3

Pós-parto sem amamentação com menos de 21 dias com fator de risco para TVP	4
Pós-parto sem amamentação entre 21 e 42 dias com fator de risco para TVP	3
Fumo > 35 anos: 15 ou mais cigarros por dia	4
Fumo > 35 anos: menos de 15 cigarros por dia	3
Vários fatores de risco para DCV	3/4
Antecedente de hipertensão, quando a PA não pode ser avaliada	3
Hipertensão controlada onde a PA pode ser avaliada	3
PAS entre 140 e 159 e PAD entre 90 e 99	3
PAS > 160 e PAD > 100	4
Hipertensão com doença vascular	4
História de TVP e TEP	4
História atual de TVP e TEP	4
Cirurgia maior com imobilização prolongada	4
Doença cardíaca isquêmica atual ou passada	4
AVC: história ou atual	4
Doença valvar com complicações	4
Enxaqueca sem aura < 35 anos (para continuação do uso)	3
Enxaqueca sem aura > 35 anos	3/4
Enxaqueca com aura	4
Ca mama atual	4
Passado Ca mama sem evidência por 5 anos	3
Diabetes com nefro, retino ou neuropatias	3/4
Diabetes por mais de 20 anos ou outra doença vascular	3/4
Cirrose descompensada	3
Hepatite viral aguda (para início)	3
Tumor hepático benigno (adenoma hepatocelular)	3
Tumor hepático maligno	3/4
Uso de inibidores da protease/ritonavir	3
LES com SAF positivo ou desconhecido	4
Uso de Lamotrigina	3

A eficácia dos contraceptivos injetáveis é bastante alta, com a maioria das mulheres atingindo ciclos regulares após seis meses de uso. Somente 1% das mulheres atinge a amenorreia, o que contrasta com o alto índice observado com o uso da medroxiprogesterona de depósito (50%). Devem ser iniciados até o 5º dia do ciclo ou a qualquer tempo se houver certeza de ausência de gravidez. O retorno da fertilidade ocorre cerca de quatro meses após a interrupção do método.

Possui efeitos adversos, eficácia e retorno à fertilidade comparáveis aos ACO de baixa dose, porém sem o inconveniente da tomada diária (Pearl 0,06 a 3%).

Uma regra geral é que as contraindicações dos contraceptivos injetáveis combinados são as mesmas dos ACO combinados.

Os efeitos não desejados incluem ganho ponderal, cefaleia, irregularidade menstrual e alterações do humor.



SAIBA MAIS...

Acesse o nosso site na seção *bônus* para conhecer alguns dos anticoncepcionais comercializados atualmente no Brasil.

CONTRACEPTIVOS NA FORMA DE IMPLANTES SUBDÉRMICOS

O primeiro a surgir foi o de nome comercial Norplant[®], que se constitui na implantação de seis cápsulas ou bastões no tecido subcutâneo, bastante utilizado na Europa e Estados Unidos.

O surgimento recente de uma outra formulação (Implanon[®]) possibilitou maior praticidade, já que é necessário apenas o implante de um bastão. Possui ação comprovada por até três anos e consiste em uma haste de 4 cm de comprimento por 2 mm de diâmetro, contendo 60 mg de etonorgestrel, que libera diariamente cerca de 60 mcg do hormônio nas primeiras cinco a seis semanas e posteriormente cerca de 35-45 mcg/dia no final do primeiro ano; 30-40 mcg/dia no final do segundo ano e 25-30 mcg/dia no final do terceiro ano. O implante não é biodegradável.

É inserido após realização de pequeno botão anestésico e preferencialmente a seis centímetros da prega do cotovelo, no sulco entre o bíceps e o tríceps na face medial do braço (**FIGURA 10**).



VIDEO



VIDEO

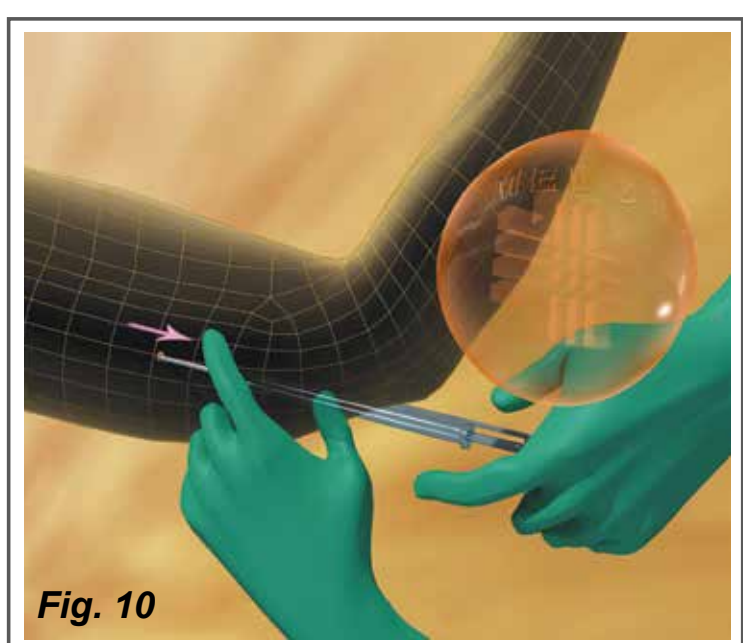


Fig. 10

Tem como mecanismo de ação uma liberação diária de 60 mcg de etonogestrel que inibe a ovulação por bloqueio do pico de LH, altera o muco cervical e atrofia o endométrio. Apresenta Índice de Pearl de 0,05.

>> Vantagens

- Amenorreia (40% após 1 ano).
- Diminuição da dismenorreia (cólicas menstruais).
- Melhora da TPM.

>> Desvantagens

- A ausência menstrual pode não ser bem vista por algumas mulheres.
- Exige profissional habilitado para sua colocação.
- Mulheres com mais de 70 kg apresentam maior taxa de falha do método.

Possui as mesmas contraindicações dos anticoncepcionais injetáveis trimestrais.

CONTRACEPTIVOS NA FORMA DE ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

São compostos de etinilestradiol (liberação de 20 mcg/dia) e norelgestromina (liberação de 150 mcg/dia – metabólito ativo do norgestimato) com uma área de 20 cm². Devem ser aplicados em áreas secas e limpas da pele, preferencialmente nos glúteos, face externa dos braços, abdome e tronco. Não deve ser aplicado nas mamas, área genital, região de cabeça e pescoço e extremidades inferiores (**FIGURA 11**).



Fig. 11

É utilizado por três semanas (um adesivo por semana), com pausa na quarta semana, quando ocorre o sangramento de escape. Os contraceptivos transdérmicos agem similarmente aos ACO combinados, com efeitos adversos parecidos. Há uma diminuição da efetividade em mulheres com mais de 90 kg e efeitos adversos específicos incluem a queda total ou parcial do adesivo (4% das pacientes) e reações locais, que ocorrem em 20% das mulheres. Até o momento, considera-se que tenham as mesmas contraindicações dos ACO.

Como principais vantagens do método, podemos citar:

1. Não sofre o efeito da primeira passagem hepática, o que leva à menor influência sistêmica do que a pílula.
2. Não acarreta picos hormonais como ocorre com o anticoncepcional oral.

3. A absorção dos componentes não é afetada por distúrbios gastrointestinais.
4. Não há necessidade de se lembrar todos os dias.
5. A norelgestromina é um progestágeno derivado da 19-nortestosterona, e, ao contrário dos outros representantes deste grupo, possui baixo poder androgênico, favorecendo seu uso em pacientes com acne e pele oleosa.

As taxas de falha de método situam-se entre 0,3% a 0,8% por 100 mulheres/ano (índice de Pearl), para o uso perfeito.

ANEL VAGINAL DE ETINILESTRADIOL E ETONOGESTREL

O anel é posicionado na vagina, mais precisamente no fundo de saco posterior, pela própria mulher e deixado no local por três semanas, quando deve ser retirado e descartado. Diferentemente do diafragma, a posição do anel não é fator fundamental para sua eficácia, visto que não se trata de método de barreira, mas sim hormonal. Durante uma semana o anel não deve ser usado, havendo então, o sangramento de escape.

O mecanismo de ação é o mesmo dos anticoncepcionais combinados, assim como as contraindicações. Seu índice de Pearl é de 0,3 a 8 por 100 mulheres/ano.

Como vantagens ao método pode-se citar a menor falha por esquecimento, a liberação constante de hormônios, sem flutuações e em menor dose do que as pílulas combinadas tradicionais, com menos efeitos colaterais, rapidamente reversíveis e sem efeito de primeira passagem hepática.

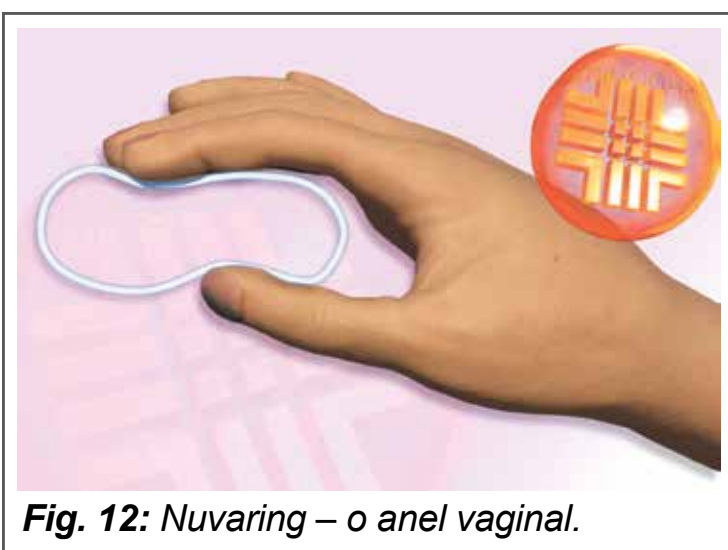


Fig. 12: Nuvaring – o anel vaginal.



Fig. 13: Retirando o anel vaginal.

Um motivo ocasionalmente relatado para a descontinuação do uso é o desconforto vaginal. Os efeitos adversos mais prevalentes são cefaleia, distúrbios menstruais, sangramento de escape, expulsão do anel e leucorreia. Outros

métodos são preferíveis em mulheres com infecções vaginais e anormalidades anatômicas genitais. Apresenta as mesmas vantagens dos adesivos transdérmicos.

Devem-se orientar as usuárias que, caso o anel fique fora da vagina por mais de três horas, um método auxiliar deve ser utilizado por sete dias.

MÉTODO DA LACTAÇÃO E AMENORREIA (LAM)

O Método da Lactação e Amenorreia (LAM) consiste no uso da amamentação como um método temporário de anticoncepção. A LAM oferece proteção natural contra a gravidez e permite que a mulher planeje o uso de outro método na ocasião adequada. Tem a vantagem de garantir ao bebê os nutrientes necessários para o seu desenvolvimento e proteção contra doenças através do leite materno. A amamentação é a maneira mais saudável de se alimentar um bebê durante os primeiros seis meses de vida.

Baseia-se na inibição da ovulação, porque a amamentação altera as taxas de secreção dos hormônios naturais.

Apresenta eficácia em uso típico ou rotineiro de duas gravidezes em 100 mulheres nos primeiros seis meses após o parto e, quando usada correta e consistentemente, de 0,5 em 100 mulheres nos primeiros seis meses após o parto.

Três pré-requisitos são fundamentais para o sucesso do LAM: amenorreia, aleitamento exclusivo (ou quase exclusivo) e menos de seis meses após o parto.

ORIENTAÇÕES

Algumas orientações se fazem necessárias:

➤ Amamentar frequentemente (a livre demanda):

Importante lembrar que o bebê deve mamar pelo menos uma vez durante a noite. Durante o dia, as mamadas devem ocorrer em intervalos menores do que quatro horas e, à noite, menores que seis horas.

➤ Quando começar a usar outro método anticoncepcional?

- quando a menstruação retornar (sangramento até oito semanas após o parto não é considerado sangramento menstrual), **OU**

- quando a mulher parar de amamentar em tempo integral ou quase integral, **OU**

- quando o bebê completar seis meses.

A **Tabela 2** resume a eficácia dos diversos métodos anticoncepcionais (FEBRASGO – 2001), com pequenas diferenças em relação ao sugerido pela OMS.

Tab. 2

Eficácia por Grupo	Método	Uso Rotineiro	Uso Correto e Consistente
Sempre alta eficácia	Vasectomia	0.1	0.1
	Injetáveis Trimestrais	0.3	0.3
	Injetáveis Mensais	0.3	0.1
	Ligadura	0.5	0.5
	DIU TCu-380A	0.8	0.6
	Minipílula na lactação	1	0.5
	Implante	0.1	0.1
	Mirena	0.2	0.2
Eficácia média em uso rotineiro. Alta eficácia quando usado correta e consistentemente	LAM (só 6 meses)	2	0.5
	Pílula combinada	6-8	0.1
Eficácia baixa em uso rotineiro. Eficácia média quando usado correta e consistentemente	<i>Condom</i>	14	3
	Diafragma/espermicida	20	6
	Abstinência periódica	20	1-9
	<i>Condom</i> feminino	21	5
	Espermicidas	26	6



ATENÇÃO

EXAMES PRÉ-PRESCRIÇÃO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS:

A realização de exames antes da prescrição de ACO combinados, injetáveis, minipílula, implante, espermicida e *condom* pode ser dispensada em pacientes hígdas e sem fatores de riscos.

Em mulheres que desejam utilizar contraceptivos orais combinados, devem-se realizar exames para avaliação de risco de trombose quando houver forte história familiar de distúrbios da coagulação.

CONTRACEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

Deve ser usada após intercuro sexual desprotegido ou após falha de um método, como por exemplo, ruptura do *condom*. Suas indicações são: (1) estupro; (2) ruptura de *condom*; (3) deslocamento de DIU; e (4) coito episódico não protegido.

É importante salientar que a contracepção de emergência não protege contra DST. Além disso, não pode, de forma alguma, passar a ser um método usual, mas sim somente de exceção.

A contracepção de emergência consiste nos dias de hoje em:

MÉTODO DE LEVONORGESTREL

Consiste no emprego de 0,75 mg de levonorgestrel espaçados por 12h, ou em dose única de 1,5 mg, que deve ser tomado em até cinco dias da relação, porém preferencialmente em até 72 horas desta.

MÉTODO DE YUZPE

Também deve ser usado em até cinco dias do coito, assim como o método de levonorgestrel. Para finalidade de anticoncepção de emergência, é necessária a dose total de 0,2 mg de etinilestradiol e 1 mg de levonorgestrel, dividida em duas doses iguais, a cada 12 horas. Existem no mercado pílulas contendo 0,05 mg de etinilestradiol e 0,25 mg de levonorgestrel por comprimido. Nesse caso, utilizam-se dois comprimidos a cada 12 horas. No caso de comprimidos com 0,03 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel por comprimido, devem ser administrados quatro comprimidos a cada 12 horas.

DIU DE COBRE

Deve ser inserido em até cinco dias do coito. Está contraindicado em casos de estupro com alto risco de DST (categoria 3). Apesar de recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para uso como método contraceptivo de emergência, ele ainda não está regulamentado no Brasil para este fim.

PERGUNTAS PRÁTICAS SOBRE A ANTICONCEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

➤ Qual é o método de escolha?

O método de levonorgestrel é mais efetivo, não apresenta contraindicações típicas dos estrógenos, produz menos efeitos colaterais que o de Yuzpe e pode ser utilizado por mulheres em uso de antirretrovirais, como mulheres vítimas de violência sexual com indicação de profilaxia com antirretrovirais, os quais podem interferir na eficácia dos métodos contendo estrógenos.

➤ Qual é o mecanismo de ação da anticoncepção de emergência?

O mecanismo de ação varia bastante conforme o momento do ciclo menstrual em que o método é administrado. Assim, se utilizado na primeira fase do ciclo menstrual, antes do pico do Hormônio Luteinizante (LH), irá alterar o desenvolvimento dos folículos, impedindo a ovulação ou a retardando por vários dias. A ovulação pode ser impedida ou retardada em quase 85% dos casos e, nessas circunstâncias, os espermatozoides não terão qualquer oportunidade de contato com o óvulo. Na segunda fase do ciclo menstrual, após a ovulação, o método atua por outros mecanismos. Nesses casos, irá alterar o transporte dos espermatozoides e do óvulo nas trompas. O mais importante é que modifica o muco cervical, tornando-o espesso e hostil, impedindo ou dificultando a migração dos espermatozoides do trato genital feminino até as trompas, em direção ao óvulo. Além disso, interfere na capacitação dos espermatozoides, processo fundamental para a fecundação. Por meio de um ou mais desses mecanismos é que a anticoncepção de emergência impede a fecundação, impedindo o encontro entre o óvulo e os espermatozoides. De toda forma, a eficácia do método é resultado dos mecanismos de ação descritos que, em conjunto ou isoladamente, atuam impedindo a fecundação e sempre antes da implantação. Não há quaisquer evidências científicas de que a AE exerça efeitos após a fecundação ou que implique a eliminação precoce do embrião.

➤ Qual é a eficácia dos métodos?

O índice de Pearl para a anticoncepção de emergência é, em média, de 2%. O índice de efetividade (número de gestações prevenidas por cada ato sexual) é de 75%, ou seja, a anticoncepção de emergência é capaz de prevenir três gestações de cada quatro relações sexuais desprotegidas.

Quanto mais próximo do ato sexual for utilizado, maior a efetividade, decrescendo com o tempo. Segundo a Organização Mundial de Saúde, o método de Yuzpe apresenta taxas de falha de 2% entre 0 e 24 horas, de 4,1% entre 25 e 48 horas e de 4,7% entre 49 e 72 horas. Para os mesmos períodos de tempo, as taxas de falha do levonorgestrel são expressivamente menores, 0,4%, 1,2% e 2,7%, respectivamente.

A taxa de falha do levonorgestrel, mesmo quando utilizado entre o 4º e o 5º dia (2,7%), é menor que a taxa média de falha do método de Yuzpe entre zero e três dias (3,2%). Essas observações fundamentam a recente recomendação de utilizar a anticoncepção até o 5º dia da relação sexual desprotegida.

➤ Quais são os efeitos colaterais da Anticoncepção de Emergência?

Os efeitos colaterais mais importantes (especialmente pelo do método de Yuzpe) são:

náuseas, vômitos, tonteadas, fadiga, cefaleia, mastalgia, diarreia, dor abdominal e irregularidade menstrual. Lembrar que o ideal é não ter relações até o próximo fluxo menstrual e que pode haver atraso na próxima menstruação.

Toda paciente deve ser orientada de que não é esperado um sangramento vaginal logo após o uso do método. A maior parte das pacientes terá sangramento no período esperado para o fluxo seguinte e menores parcelas terão o fluxo adiantado ou atrasado. Uma pequena porcentagem de pacientes terá o fluxo atrasado em mais de sete dias. Um teste de gravidez deve ser realizado se ocorrer atraso do fluxo menstrual de mais de uma semana da data esperada ou até quatro semanas do uso da contracepção de emergência.

➤ O que fazer em caso de vômitos?

Caso ocorram vômitos nas primeiras duas horas após a ingestão do comprimido, a dose deve ser repetida. Caso persistam os episódios de vômitos, pode-se optar pela utilização da via vaginal, com eficácia semelhante.

➤ Quais são as contraindicações ao método?

Não há contraindicação para o método, por ser este ocasional. Apesar deste método não estar indicado em mulheres gestantes ou com suspeita de gravidez, não há qualquer tipo de dano à gestação ou ao feto caso o contraceptivo de emergência seja utilizado de forma acidental. Em mulheres com contraindicações ao uso de estrógenos, deve-se optar, preferencialmente, pelo método de levonorgestrel.

➤ O método pode ser considerado abortivo?

Os progestágenos sintéticos contidos na anticoncepção de emergência são semelhantes à progesterona natural, atuando no organismo do mesmo modo que ela. A progesterona, produzida pelo ovário a partir da ovulação ou administrada depois da fecundação, favorece o desenvolvimento e a manutenção da gravidez. Daí vem o seu nome, progesterona, que significa pró-gestação. É fato absolutamente conhecido que a progesterona não apresenta efeito abortivo, mesmo se administrada em altas doses. Pelo contrário, ela é essencial para a gravidez. Portanto, não há evidências que suportem um possível efeito abortivo dos métodos de anticoncepção de emergência.

CONTRACEPÇÃO CIRÚRGICA

É empregada por muitos casais em nosso meio. Constitui-se no único método de contracepção definitiva, sendo definido como método irreversível. As técnicas laparoscópicas para as mulheres e a vasectomia para os homens vêm sendo empregadas com frequência cada vez maior.

ESTERILIZAÇÃO FEMININA

Pode ser realizada no momento de uma laparotomia para uma cesariana ou para outra cirurgia no abdome. Prolonga-se um pouco o tempo total da cirurgia sem oferecer riscos. O local ideal para o procedimento é a região ístmica.

Para aprofundar os conhecimentos sobre as técnicas cirúrgicas para a minilaparotomia ou esterilização cesárea, acesse o nosso site na seção bônus.

MINILAPAROTOMIA APÓS PARTO VAGINAL

No período pós-parto imediato, a posição em que se encontram as trompas facilita o procedimento, o qual é realizado através de uma incisão infra ou transumbilical (técnica de Sauter). É importante frisar que a legislação brasileira vigente não prevê a laqueadura neste período, salvo raras exceções (ver adiante, tópico **Lei 9263 de 12/01/1996**).

MINILAPAROTOMIA NO INTERVALO

É geralmente realizada como um procedimento ambulatorial. A incisão é suprapúbica transversal. No estado não gravídico, as trompas e o útero localizam-se mais profundamente na cavidade pélvica, desta forma devemos empregar durante a minilaparotomia um levantador uterino inserido por via transvaginal.

LAPAROSCOPIA

É procedimento que requer anestesia geral. A laparoscopia padrão pode lesar vasos sanguíneos no momento da introdução do trocarte, porém é muito raro.

➤ Técnicas de Esterilização Laparoscópica (FIGURA 14)

- **Coagulação elétrica bipolar:** a porção ístmica média da tuba e a mesossalpinge adjacente são apreendidas com uma pinça bipolar por onde se desloca a corrente.

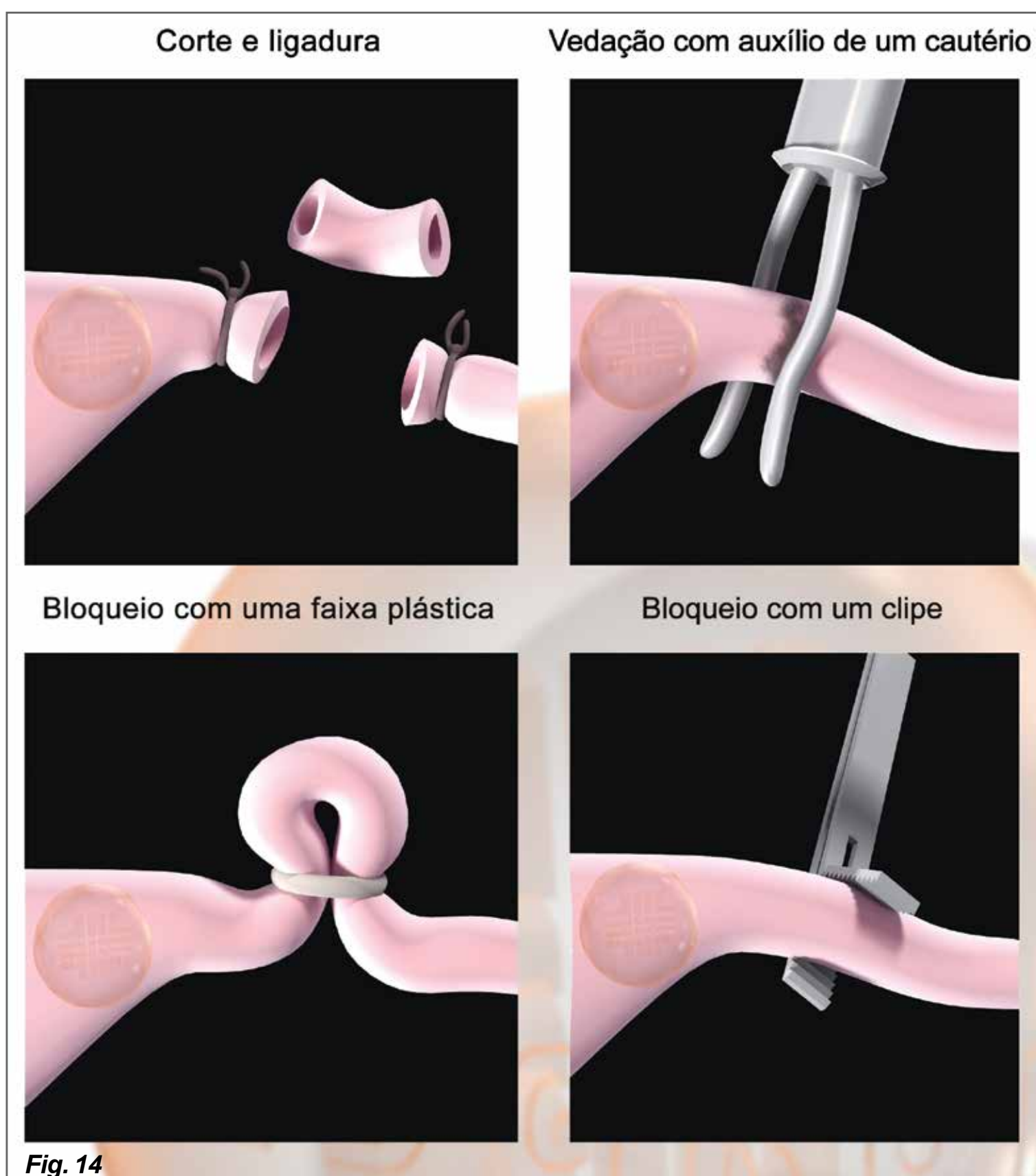
- **Aplicação do anel de YOON:** um anel de silastic (uma espécie de borracha) é liberado ao redor da base da tuba, produzindo necrose isquêmica desse segmento.

- **Aplicação do clipe de Hulka:** consiste na aplicação de um clipe plástico ou metálico, colocado através da porção ístmica de cada tuba.

ESTERILIZAÇÃO MASCULINA

A vasectomia é realizada sob anestesia local e consiste na ressecção do ducto deferente. Apresenta índice de Pearl entre 0,1 a 0,15% homens/ano.

As principais complicações incluem epididimite congestiva, hematoma do escroto e infecção de ferida operatória.



Não se associa a aumento da incidência de câncer de próstata (como se acreditava antigamente), câncer de testículo, urolitíase ou aterosclerose.

➤ Importante:

O procedimento não causa disfunção sexual. Após o procedimento, recomenda-se a utilização de preservativo ou outro método anti-concepcional durante três meses, pois pode haver espermatozoides presentes no ejaculado durante este período.

LEI 9263 DE 12/01/1996

Segue aqui um breve resumo das definições da legislação brasileira a respeito do planejamento familiar.

Ao leitor interessado, a íntegra da lei e da portaria 048 do Ministério da Saúde de 1999, que a regulamenta, estão disponíveis na seção bônus de nosso site.

Somente é permitida a esterilização voluntária nas seguintes situações:

I - Em homens e mulheres com capacidade civil plena e maiores de 25 anos de idade ou, pelo menos, com dois filhos vivos, desde que observado o prazo mínimo de 60 dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico, período no qual será propiciado à pessoa interessada acesso a serviço de regulação da fecundidade, incluindo aconselhamento por equipe multidisciplinar, visando desencorajar a esterilização precoce.

II - Risco de vida ou à saúde da mulher ou do futuro conceito, testemunhado em relatório escrito e assinado por dois médicos.

- É condição para que se realize a esterilização o registro da expressa manifestação da vontade em documento escrito e firmado, após a informação a respeito dos riscos da cirurgia, possíveis efeitos colaterais, dificuldades de sua reversão e opções de contracepção reversível existente.

- É vedada a esterilização cirúrgica em mulher durante os períodos de parto, aborto ou até o 42º dia de pós-parto ou aborto, exceto nos casos de comprovada necessidade, por cesarianas sucessivas anteriores, ou quando a mulher for portadora de doença de base e a

exposição a segundo ato anestésico ou cirúrgico representar maior risco para sua saúde. É necessário relatório escrito e assinado por dois médicos.

- Não será considerada a manifestação da vontade, na forma do parágrafo 1º, na ocorrência de alterações na capacidade de discernimento por influência de álcool, drogas, estados emocionais alterados ou incapacidade mental temporária ou permanente.

- A esterilização cirúrgica como método contraceptivo somente será executada através de laqueadura tubária, vasectomia ou de outro método cientificamente aceito, sendo vedada através de histerectomia ou ooforectomia.

- Na vigência de sociedade conjugal, a esterilização depende de consentimento expresso de ambos os cônjuges.

- A esterilização cirúrgica em pessoas absolutamente incapazes somente poderá ocorrer mediante autorização judicial.

Artigo 15: realizar esterilização cirúrgica em desacordo com o art.10:

- Pena: reclusão de dois a oito anos e multa se a prática não constituir crime mais grave.

A pena é aumentada em 1/3 se a esterilização for praticada:

I - Durante os períodos de parto ou aborto.

II - Com manifestação da vontade de esterilização com alterações na capacidade de discernimento.

III - Através de histerectomia ou ooforectomia.

IV - Em pessoa absolutamente incapaz sem autorização judicial.

V - Através de cesárea indicada para fim exclusivo de esterilização.



ATENÇÃO

É importante memorizar os pré-requisitos para esterilização definitiva para as provas de residência médica.

DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

➤ A SEGUIR, APRESENTAREMOS ALGUMAS DAS DIVERGÊNCIAS ENCONTRADAS SOBRE A ANTICONCEPÇÃO. ALGUMAS DELAS JÁ FORAM EXPLORADAS NAS PROVAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA. POR ESTA RAZÃO, VALE SEMPRE A PENA CONFERIR AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DAS PROVAS DE GINECOLOGIA DOS CONCURSOS QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER. FIQUE DE 👁 NELAS!



DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

FIQUE DE OLHO!

Época de inserção do DIU após abortamento

O livro **Ginecologia e Obstetrícia (SOGIMIG – 4ª edição, 2007)** cita que após abortamentos não infectados deve ser inserido após sete dias da curetagem uterina.

De forma contrária, o livro **Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas (2008)** cita que o DIU de Cobre pode ser inserido imediatamente após a curetagem ou até sete dias após este procedimento.

O **Manual de Orientação da FEBRASGO: Anticoncepção (2004 e 2010)** cita que o mesmo pode ser inserido imediatamente após aborto natural ou induzido, se não houver infecção. Em caso de infecção, pode-se inseri-lo três meses após o tratamento.

O livro **Rotinas em Ginecologia (2006)** cita que o DIU pode ser inserido logo após um abortamento de primeiro trimestre. A versão 2011 do mesmo livro não menciona esta informação.

O **Tratado de Ginecologia da FEBRASGO (2000)** recomenda que o DIU pode ser inserido imediatamente após a curetagem no caso de abortamento, antes da alta hospitalar ou na primeira menstruação pós-aborto.

Sugerimos memorizar as recomendações do documento da OMS: **Critérios Médicos de Elegibilidade para uso de Métodos Anticoncepcionais (2015)**, o qual classifica o DIU, de cobre ou de levonorgestrel, como categoria 4 em pacientes imediatamente após um episódio de abortamento infectado, mas cita que não há diferenças no risco de complicações na inserção imediata ou tardia após um quadro de abortamento.



DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

FIQUE DE OLHO!

Época de inserção do DIU no Pós-parto

O livro **Ginecologia e Obstetrícia (SOGIMIG – 4ª edição, 2007)** cita que o DIU pode ser inserido no puerpério imediatamente após a dequitação placentária ou então após 35 dias do parto.

O **Manual de Orientação da FEBRASGO: Anticoncepção (2004)** cita que o DIU de Cobre pode ser inserido nas primeiras 24 horas após o parto, preferencialmente nos primeiros dez minutos, ou após quatro semanas do mesmo. Já a versão 2010 salienta o maior risco de perfuração e expulsão na introdução do DIU logo após o parto. Recomenda como conduta ideal a inserção após quatro a seis semanas do mesmo.

O livro **Rotinas em Ginecologia (2006)** cita que o DIU de Levonorgestrel pode ser inserido seis a oito semanas após o parto de paciente em aleitamento. Em relação ao DIU de Cobre, cita que a inserção após quatro semanas do parto é categoria 1, até 48 horas do parto é categoria 2, entre três dias e 28 dias, categoria 3 e nos casos de infecção pós-parto, categoria 4. A versão 2011 do mesmo livro cita as recomendações da OMS de 2009.

O livro **Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas (2008)** cita que o DIU de Cobre pode ser inserido no pós-parto imediato ou no pós-parto tardio (entre a quarta e sexta semana).

O **Tratado de Ginecologia da FEBRASGO (2000)** recomenda que o DIU pode ser inserido no pós-parto imediato (após a saída da placenta e limpeza da cavidade, nos casos de cesariana), após 48 a 72 horas do parto e no puerpério tardio, após seis semanas.

Portanto cuidado! Lembre-se de observar atentamente as referências dos concursos que irá prestar!

Recomendamos a memorização dos critérios da OMS já apresentados no texto, ou seja, categoria 4 sempre que houver infecção, categoria 1 para inserção com 4 ou mais semanas do parto, categoria 3 para inserção entre dois dias e quatro semanas, categoria 1 para inserção antes de 48 horas em mulheres que não amamentam, e nas que amamentam categoria 1 para o DIU de cobre e categoria 2 para o SIU de levonorgestrel.



DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

FIQUE DE OLHO !

Conduta na DIP com DIU

Os **Manuais Técnicos do Ministério da Saúde Assistência em Planejamento Familiar (2002)** e **Manual de Controle das Doenças Sexualmente transmissíveis (2006)** citam que em caso de DIP aguda deve-se iniciar antibioticoterapia e retirar o DIU.

Em caso de suspeita de DIP deve-se fazer antibioticoterapia e um acompanhamento rigoroso.

O livro **Berek & Novak's Gynecology (15ª edição, 2012)** recomenda que na suspeita de DIP sejam obtidas culturas apropriadas e a terapia antibiótica seja iniciada. A retirada do DIU só é necessária caso não haja melhora após 72 horas de tratamento.

Segundo o documento **Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use (OMS: Genebra, 2005)** na ocorrência de uma DIP durante o uso de DIU, é recomendado o tratamento da DIP com os antibióticos apropriados. Não há geralmente necessidade de remover o DIU se a cliente desejar continuar a usá-lo.

O **Manual de orientação da FEBRASGO "Anticoncepção" (2004)** orienta que se trate para gonorreia, clamídia e tricomoníase e orienta para que, normalmente, se remova o DIU, se o exame físico ou os testes de laboratório indicam DIP. Se o diagnóstico não for de certeza e o acompanhamento for possível, trate sem remover o DIU e observe o resultado do tratamento. Se o diagnóstico for incerto e o acompanhamento não for possível, remova o DIU e inicie o tratamento com antibióticos.

Já a versão **2010** do mesmo documento afirma que "Em usuárias assintomáticas que apresentam sinais clínicos ou culturas sugestivas de infecção por clamídia ou gonococo deve ser instituída a antibioticoterapia sem a remoção do DIU. Por outro lado na presença de sinais de ascensão endometrial ou tubária deve-se instituir terapia antibiótica e retirar o DIU prontamente".

O **guideline do CDC 2015** cita que o DIU geralmente não precisa ser retirado, caso a paciente deseje continuar utilizando-o. O curso da DIP não se altera na ausência de remoção do DIU.

O livro **Ginecologia (Unifesp, 2009)** orienta pela não retirada do DIU nos casos leves de DIP. Nos casos graves ou de resistência antibiótica, recomenda a retirada e nova inserção somente após três meses da total recuperação da paciente.

O livro **Rotinas em Ginecologia (2011)** não menciona esta situação.

O **Tratado de Ginecologia da FEBRASGO (2000)** recomenda que em casos de infecção leve, a paciente pode ser tratada e observada, sem a remoção do DIU. Quando não ocorre melhora dos casos leves ou a infecção é severa, recomenda sua retirada.

Portanto, percebemos que a opinião dos documentos nacionais geralmente é orientada para a remoção do DIU, enquanto os documentos internacionais geralmente indicam o início do tratamento e a remoção apenas caso não haja melhora com o tratamento clínico, mas uma vez que o Novak é a principal referência dos concursos de residência, sugerimos que memorize que, a princípio, não é necessário remover o DIU.



DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

FIQUE DE OLHO !

Contraindicações do DIU

As contraindicações ao DIU são muito abordadas nas provas de residência. Atualmente, os critérios de elegibilidade ainda geram muita confusão, pois em alguns aspectos diferem das contraindicações preconizadas por algumas entidades da especialidade, como a FEBRASGO.

Segundo o **documento da OMS (2015)**, ao contrário do manual de orientação da FEBRASGO "Anticoncepção" (2004), a história de DIP nos últimos três meses não consta como contraindicação para inserção do dispositivo. Antecedente de DIP por duas ou mais vezes (DIP recorrente) também não está listado em nenhuma das categorias de elegibilidade da OMS e, por conseguinte, não é contraindicação para o uso, porém é citada em publicações da FEBRASGO.

Para esta entidade, antecedentes de dois episódios de DIP, DIP atual ou episódio nos últimos três meses são contraindicações absolutas ao uso do dispositivo.

O livro **Rotinas em Ginecologia (Freitas – 5ª edição, 2006)** também cita que dois ou mais episódios de DIP prévios ou DIP recente também são contraindicações categoria 4 para uso do DIU. Cita também como categoria 3 a presença de fatores de risco para HIV.

A última versão deste mesmo tratado (**Rotinas em Ginecologia, 6ª edição, 2011**) já não apresenta o antecedente de DIP como uma contraindicação ao DIU e segue as orientações da OMS.

O **Manual de orientação da FEBRASGO: Anticoncepção (2010)** cita como contraindicação absoluta para uso do DIU doença inflamatória pélvica ou Doença Sexualmente Transmissível (DST) atual, recorrente, ou recente (nos últimos três meses).

O livro **Ginecologia (Unifesp, 2009)** cita que, para introdução do DIU, deve-se afastar a possibilidade de DIP há, pelo menos, três meses.

Perceba que apesar de não constar como contraindicação no documento da OMS, vários autores contraindicam o uso do DIU em DIP recente.



DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

FIQUE DE OLHO !

Interação de medicamentos com anticoncepcionais orais

- O livro **Rotinas em Ginecologia (6ª edição, 2011)** cita que apenas a rifampicina, nelfinavir, lopinavir, ritonavir e nevirapina diminuem a concentração do ACO. Cita que a ampicilina, doxiciclina, metronidazol, quinolonas, tetraciclina, fluconazol e miconazol oral não alteram a concentração dos anticoncepcionais. Dentre os anticonvulsivantes, cita que barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, topiramato, zonisamida, vigabatrina e felbamato diminuem a concentração dos anticoncepcionais.
- O documento da OMS (2015) não inclui os antibióticos, antifúngicos ou antiparasitários como drogas que possam interferir na ação dos anticoncepcionais. Cita apenas a rifampicina como droga que possa interferir na ação dos anticoncepcionais combinados.
- O livro **Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências (2008)** cita apenas a rifampicina e a griseofulvina (antifúngico) como drogas que diminuem a ação dos anticoncepcionais combinados. Cita que os anticoncepcionais podem diminuir o efeito de hipoglicemiantes orais, insulina e psicotrópicos.
- O **Manual de orientação da FEBRASGO “Anticoncepção” (2004)** cita apenas fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, rifampicina e griseofulvina como drogas que possam diminuir o efeito dos anticoncepcionais.
- O livro **Berek & Novak’s Gynecology (15ª edição, 2012)** cita que, apesar de não ser possível demonstrar níveis plasmáticos de estrogênio nem diferenças nas taxas de gravidez, é aconselhável que usuárias de anticoncepcionais orais tratadas com antibióticos também usem preservativos. Como drogas que sabidamente diminuem a ação dos anticoncepcionais combinados, cita apenas a rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato e topiramato.
- O livro **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (Speroff) (8ª edição, 2011)** menciona que há pouca evidência que antibióticos como ampicilina, metronidazol, quinolonas e tetraciclina afetem a eficácia dos contraceptivos orais.
- O **Manual Técnico do Ministério da Saúde “Assistência em Planejamento Familiar” (2002)** cita apenas os barbitúricos, fenitoína, primidona, carbamazepina, rifampicina e griseofulvina.

Apesar das diferenças entre os documentos, parece que a rifampicina e alguns anticonvulsivantes estão associados à diminuição do efeito dos anticoncepcionais combinados.



DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

FIQUE DE OLHO !

O que fazer em caso de esquecimento da pílula?

Segundo o livro **Rotinas em Ginecologia (6ª edição, 2011)** em caso de esquecimento de um comprimido por menos de 12 horas, tomar o comprimido esquecido assim que lembrar e o seguinte no horário habitual – não há perda de eficácia. Se esquecer um comprimido por mais de 12 horas, a proteção contraceptiva pode ser reduzida.

O livro **Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências (2ª edição, 2008)** apresenta um fluxograma, com as seguintes informações:

Esquecimento de uma pílula – tomar uma pílula assim que perceber o esquecimento → não necessita associar outro método anticoncepcional.

Esquecimento de duas a quatro pílulas no início do ciclo (primeiros sete dias) – tomar uma pílula assim que perceber o esquecimento → necessita associar outro método anticoncepcional ou abstinência sexual por sete dias.

Esquecimento de duas ou mais pílulas a partir do meio do ciclo (8º dia) – tomar uma pílula assim que perceber o esquecimento → não necessita associar outro método anticoncepcional.

Perceba que esta referência não faz distinção em relação ao tempo entre o esquecimento e sua percepção.

O **Manual Técnico do Ministério da Saúde “Assistência em Planejamento Familiar” (2002)** cita: Em caso de esquecimento de uso da pílula, a usuária deve ser orientada da seguinte forma: No caso de esquecimento de uso de uma pílula, a mesma deve ser ingerida imediatamente e a pílula regular no horário habitual ou ainda a ingestão das duas pílulas no mesmo horário.

No caso de esquecimento de duas ou mais pílulas, a usuária pode continuar a tomar a pílula, mas deve utilizar, também, um método de barreira ou pode ser orientada a interromper a anticoncepção hormonal oral até a próxima menstruação.

Na ocorrência de coito desprotegido, nesse período, orientar a mulher para o uso de anticoncepção de emergência.

A conduta citada em nosso texto foi extraída do **Manual de Orientação da FEBRASGO “Anticoncepção” (2004)**, a qual revisamos aqui:

Se esquecer de tomar uma pílula:

- a. Tomar uma pílula (a esquecida) imediatamente;
- b. Tomar a pílula seguinte no horário regular;
- c. Tomar o restante das pílulas regularmente, uma a cada dia.

Se esquecer de tomar duas ou mais pílulas:

- a. Orientá-la a usar *condom*, espermicidas ou evitar relações sexuais durante sete dias;
- b. Tomar uma pílula imediatamente;
- c. Contar quantas pílulas restam na cartela: Se restam sete ou mais pílulas: tomar o restante como de costume. Se restam menos que sete pílulas: tomar o restante como de costume e iniciar uma nova cartela no dia seguinte após a última pílula da cartela; neste caso, a menstruação pode não ocorrer naquele ciclo.

A versão **2010** do mesmo documento recomenda a seguinte conduta: “No caso de esquecimento de um comprimido por menos de 24 horas, deve-se utilizar imediatamente a drácea, utilizando a seguinte no mesmo horário regular. Após 24 horas, preconiza-se a ingestão de duas dráceas no horário regular, e tomar o restante das pílulas de maneira habitual”.

Caso haja esquecimento de mais de dois comprimidos, deve-se orientar a utilização de preservativos durante sete dias, tomando as pílulas restantes de forma habitual.

O livro **Ginecologia (Unifesp, 2009)** parece apresentar a informação incompleta: “Caso haja esquecimento de uma pílula, aconselha-se tomar outra tão logo a paciente se lembrar, até 12 horas, e prosseguir com as tomadas regulares. Se o esquecimento tiver ocorrido na primeira fase, aconselha-se a usar um método de barreira. Em caso de esquecimento de duas pílulas ou mais, é recomendável continuar tomando as pílulas para diminuir a probabilidade de perdas sanguíneas irregulares, porém, nas relações sexuais subsequentes, a paciente deverá usar um método de barreira.” Não foi esclarecida a conduta em esquecimento de mais de 12 horas ou na segunda fase do ciclo.

No documento **Hormonal Contraception (vol. 112, n.3 2008)**, a ACOG cita que mulheres devem ser aconselhadas, em caso de esquecimento de uma ou duas pílulas, a tomá-las o mais rápido possível e continuar a tomar as pílulas remanescentes no horário habitual. Não há necessidade de associar outro método anticoncepcional ou anticoncepção de emergência. Caso três ou mais pílulas sejam esquecidas, a mulher deve considerar o uso de anticoncepção de emergência, além de continuar a tomar as pílulas restantes no horário regular e usar um método anticoncepcional complementar até o final da cartela de pílulas.

A OMS, no documento: **“Planejamento Familiar - Um Manual Global para Profissionais e Serviços de Saúde” (2007)** recomenda as seguintes condutas em caso de esquecimento de pílulas contendo 30 a 35 mcg de estrógeno:

Deixou de tomar uma ou duas pílulas? Começou a tomar uma nova cartela com um ou dois dias de atraso?

Tome uma pílula hormonal assim que possível. Há pouco ou nenhum risco de gravidez.

Deixou de tomar três ou mais pílulas na primeira ou segunda semana? Começou uma nova cartela com três ou mais dias de atraso?

Tome uma pílula hormonal assim que possível. Utilize um método de apoio nos próximos sete dias.

Além disso, caso ela tenha feito sexo nos últimos cinco dias, poderá considerar a possibilidade de tomar pílula anticoncepcional de emergência.

Deixou de tomar três ou mais pílulas na terceira semana?

Tome uma pílula hormonal assim que possível. Termine todas as pílulas hormonais da cartela. Jogue fora as sete pílulas não hormonais de uma cartela de 28 pílulas.

Inicie uma nova cartela no dia seguinte. Utilize um método de apoio nos próximos sete dias.

Além disso, caso ela tenha feito sexo nos últimos cinco dias, poderá considerar a possibilidade de tomar pílula anticoncepcional de emergência.

No caso de pílulas com 20 µg de estrógeno ou menos, as mulheres que deixaram de tomar uma pílula devem seguir a mesma orientação para as que perderam uma ou duas pílulas de 30-35 µg. Mulheres que perderam duas ou mais pílulas devem seguir a mesma orientação para as que perderam três ou mais pílulas de 30-35 µg.

Resumindo: o melhor é não esquecer, mas como regra geral, se esquecer, tome imediatamente a pílula esquecida assim que tomar conhecimento.



FIQUE DE
OLHO !

DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

Critérios de Elegibilidade

O CDC lançou em julho de 2016 um documento onde adapta os Critérios de Elegibilidade para a realidade americana, intitulado: **U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016**. Este documento teve como base o manual da OMS publicado em 2015.

Medbook, 2012.

12. *Anticoncepção, Endocrinologia e Infertilidade*, 1ª ed., Coopmed, 2011.
13. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas – IMIP*, Medbook, 1ª edição, 2011.
14. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia*. 6ª ed., Artmed, 2011.
15. Speroff L and Fritz M. *Clinical Endocrinology and Infertility*. 8ª ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
16. *Tratado de Ginecologia*. Berek & Novak. 14ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
17. Camargos AF, Melo VH, Carneiro MM, Reis FM. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas*, Editora Coopmed, 2ª ed., 2008.
18. SOGIMIG *Ginecologia & Obstetrícia – Manual para Concursos/TEGO*. 4ª ed., Guanabara Koogan, 2007.
19. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia* 5ª ed., Artmed, 2006.
20. Machado LV. *Endocrinologia Ginecológica*. 2ª ed., Medbook, 2006.
21. Conceição JCJ. *Ginecologia Fundamental*. 1ª ed., Atheneu, 2005.
22. Speroff L and Fritz M. *Clinical Endocrinology and Infertility*. 7ª ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
23. Oliveira HC e Lemgruber I. *Tratado de Ginecologia da FEBRASGO*. Reimpressão Revinter, 2001.
24. Halbe HW. *Tratado de Ginecologia*. 3ª ed., Roca, 2000.

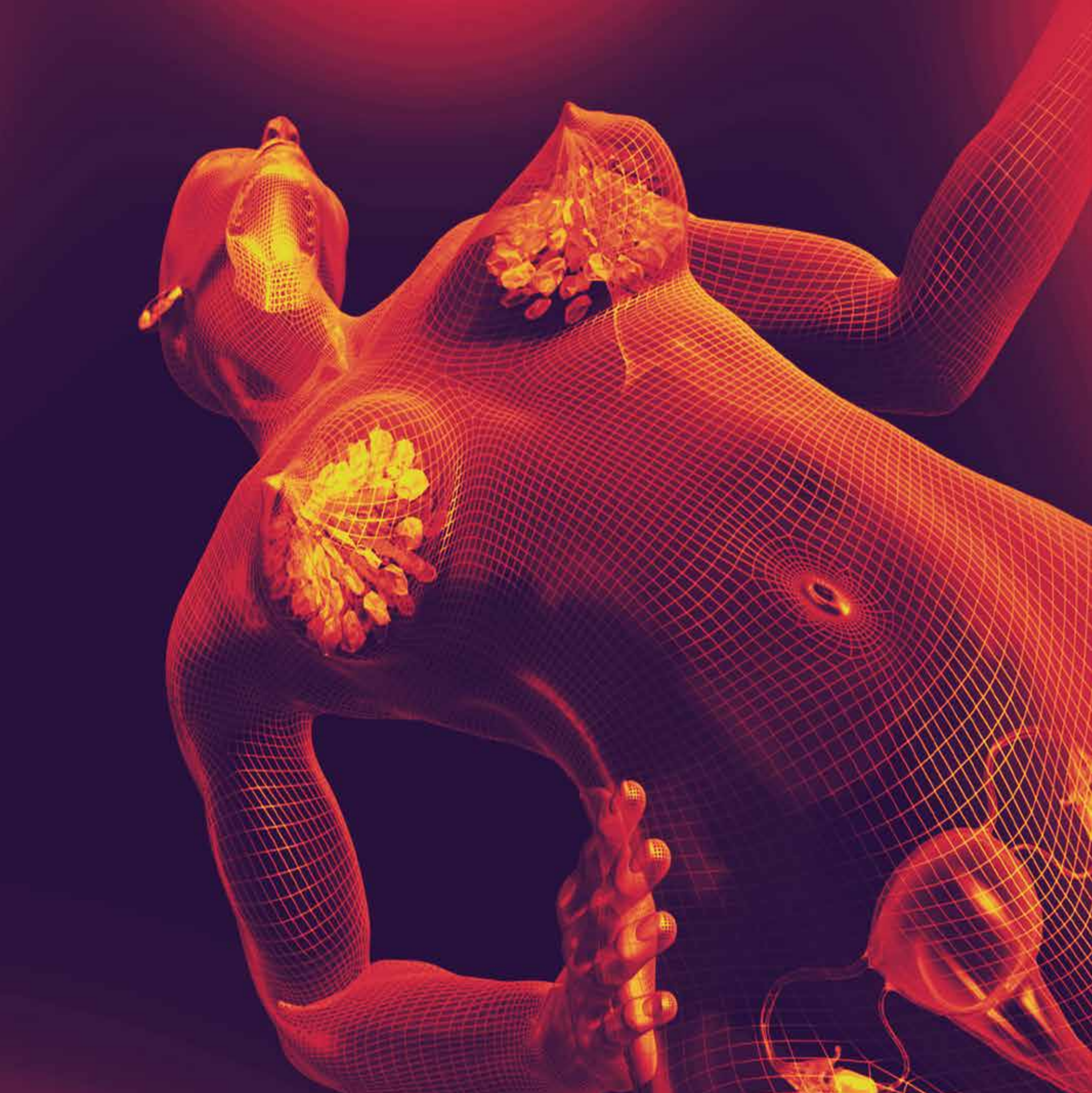
SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:

Livros Didáticos:

1. *Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO para o médico residente*. 1ª ed., Manole, 2016.
2. *Te Linde – Atlas de Cirurgia Ginecológica*. 1ª ed., Revinter, 2016.
3. *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade (Fritz and Speroff)*. 8ª ed., Revinter, 2015.
4. *Terapêutica Clínica em Ginecologia (HC – FMUSP)*. 1ª ed., Manole, 2015.
5. *Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP)*. 1ª ed., Atheneu, 2015.
6. *Ginecologia de WILLIAMS*. 2ª ed., Artmed, 2014.
7. *Berek & Novak's Gynecology*. 15ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
8. *Crispi et al. Tratado de Endoscopia Ginecológica – Cirurgia Minimamente Invasiva*. 3ª ed. Revinter, 2012.
9. *Hoffman et al. Williams Gynecology*. 2ª ed., McGraw-Hill, 2012.
10. *Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG*, 2012.
11. *Viana LC e Geber S. Ginecologia*. 3ª ed.

Manuais:

1. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 5. ed. 2015.
2. *U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016*: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6503.pdf>



Cap.3

AMENORREIA



AMENORREIA

A investigação e o tratamento de pacientes com amenorreia são comuns na ginecologia. A prevalência de amenorreia patológica varia de 3 a 4% em populações na idade reprodutiva. Ela é diagnosticada em mulheres:

- que ainda não tenham menstruado aos 14 anos de idade e não apresentem outras evidências de desenvolvimento puberal;
- que não tenham menstruado aos 16 anos de idade, mesmo estando presentes outros sinais de puberdade;
- que já tenham menstruado, mas estejam sem menstruar por um período equivalente a três ciclos consecutivos ou seis meses.


Em algumas circunstâncias, é razoável iniciar as investigações mesmo na ausência desses critérios estritos.

Evidentemente, a amenorreia é fisiológica antes da puberdade, durante a gravidez, durante a lactação e após a menopausa.

Como a lista de possíveis etiologias de amenorreia patológica é extensa, o objetivo deste capítulo será enquadrá-las em um número limitado de categorias para nortear seu raciocínio clínico, otimizar a investigação e o manejo terapêutico.



PONTOS PRINCIPAIS:

- Conhecer as etapas de investigação da amenorreia.
- Identificar as principais causas relacionadas a cada teste diagnóstico.
- Conhecer as principais causas de hiperprolactinemia e sua abordagem terapêutica.
- Conhecer as características das principais causas de amenorreia primária e secundária.
- Saber as principais controvérsias sobre o assunto. Ao longo do capítulo, chamaremos sua atenção para as cansativas controvérsias. Sempre que existir algo divergente na literatura, você encontrará um símbolo para que você fique de  vivo! Todas as divergências serão listadas ao final do capítulo.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

INTRODUÇÃO

A falta de menstruação é um sintoma relativamente comum, que pode atingir até 5% das mulheres. O termo amenorreia secundária define a ausência de menstruação por no mínimo três ciclos consecutivos em mulheres com ciclos menstruais regulares prévios durante a menarca ou ausência de menstruação por seis meses em mulheres com ciclos irregulares. Quando a ausência de menstruação ainda não atingiu este limite temporal, define-se

o atraso menstrual. Já o termo amenorreia primária define a ausência da menarca. O sangramento menstrual diminuído (**Tabela 1**) guarda relação com amenorreia requerendo o mesmo tipo de investigação que será esmiuçada adiante.

Tab. 1

NOMENCLATURA DO SANGRAMENTO MENSTRUAL DIMINUÍDO OU AUSENTE

- **HIPOMENORREIA** – redução nos dias de duração ou no fluxo.
- **OLIGOMENORREIA** – redução na frequência das menstruações (intervalos maiores que 35 dias).
- **CRIPTOMENORREIA** – o sangramento não se exterioriza por alterações do trajeto de saída (agenesia de colo, hímen imperfurado ou septo transversal).
- **AMENORREIA** – ausência da menarca ou ausência da menstruação por no mínimo três ciclos menstruais consecutivos ou seis meses.



- **ATRASO MENSTRUAL** – ausência da menstruação por período inferior a três ciclos.

OBS.: As divergências da nomenclatura da literatura envolvendo estes termos serão esmiuçadas na apostila MEDCURSO Ginecologia 2, capítulo “Sangramento Uterino Anormal”.

É considerada fisiológica na infância, na pós-menopausa, na gestação ou puerpério. Após episódio de abortamento, a amenorreia só pode ser caracterizada caso haja um período sem menstruação maior do que três meses. Nestes casos, normalmente a menstruação ocorre no máximo um a dois meses após a expulsão.

É classicamente dividida em primária, caso incida em uma paciente que nunca menstruou, ou secundária, quando acomete mulheres que já apresentaram ciclos menstruais.

Tab. 2

DEFINIÇÃO DE AMENORREIA SEGUNDO CRITÉRIO CRONOLÓGICO

- **AMENORREIA PRIMÁRIA** – Ausência de menstruação aos 14 anos associada à falha no desenvolvimento sexual (ausência de características sexuais secundárias) ou ausência de menstruação aos 16 anos, mesmo com desenvolvimento sexual normal.
- **AMENORREIA SECUNDÁRIA** – Ausência de menstruação por seis meses ou pelo período equivalente a três ciclos.



A definição de amenorreia primária obedece a um critério cronológico que permite classificar a ausência de menstruação em adolescente como amenorreia primária ou parte da fisiologia normal. Esta definição representa aproximadamente dois desvios-padrões da idade média na qual deve ocorrer o desenvolvimento de características secundárias e menstruação (**Tabela 2**).



ATENÇÃO

POR QUE OS CARACTERES SEXUAIS SÃO IMPORTANTES NA DEFINIÇÃO DA AMENORREIA PRIMÁRIA?

Porque a puberdade nas meninas respeita, **em geral**, uma determinada ordem de desenvolvimento das características clínicas, iniciando pela telarca (surgimento das mamas), pubarca ou adrenaça (surgimento de pelos pubianos, axilares e etc.), estirão de crescimento, mudança do padrão corporal e, por fim, a menarca (primeira menstruação).

Tab. 3: Amenorreia primária.

AMENORREIA PRIMÁRIA: FREQUÊNCIA DE ETIOLOGIAS	
Apresentação	Frequência (%)
Hipogonadismo hipergonadotrófico	<u>43</u>
45,X e variantes	27
46,XX	14
46,XY	2
Eugonadismo	<u>30</u>
Agenesia mülleriana	15
Septo vaginal	3
Hímen imperfurado	1
SIA	1
SOP	7
HSRC	1
Doença de Cushing e doença da tireoide	2
Níveis baixos de FSH sem desenvolvimento das mamas	<u>27</u>
Atraso constitucional	14
Deficiência de GnRH	5
Outras doenças do SNC	1
Doença hipofisária	5
Transtornos alimentares, estresse, Excesso de exercício	2

SIA = Síndrome da Insensibilidade Androgênica;
HSRC = Hiperplasia Suprarrenal Congênita;
SNC = Sistema Nervoso Central;
FSH = Hormônio Folículo-Estimulante;
GnRH = Hormônio Liberador das Gonadotrofinas;
SOP = Síndrome dos Ovários Policísticos.

São inúmeras as causas de amenorreia. Compreendem alterações genéticas, endócrinas, neurológicas, psíquicas e anatômicas. As **Tabelas 3 e 4** apresentam as frequências de etiologias das amenorreias primárias e secundárias.

Uma investigação adequada requer a consideração de uma gama de fatores envolvidos no ciclo menstrual, sobretudo os relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

FISIOPATOLOGIA

CICLO MENSTRUAL NORMAL

É imprescindível uma revisão sobre a fisiologia do ciclo menstrual para a total compreensão deste tema. A menstruação é a eliminação cíclica do endométrio e corresponde ao epílogo de uma longa cadeia de eventos que se inicia no sistema nervoso central.

O estímulo principal para o complexo funcionamento hormonal feminino tem origem no hipotálamo. E é influenciado pelos meios endógeno e exógeno, por intermédio da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

Tab. 4: Amenorreia secundária.

AMENORREIA SECUNDÁRIA: FREQUÊNCIA DE ETIOLOGIAS	
Apresentação	Frequência (%)
Níveis baixos ou normais de FSH: vários	<u>67,5</u>
Transtornos alimentares, estresse, excesso de exercício	15,5
Distúrbios hipotalâmicos inespecíficos	18
Anovulação crônica (SOP)	28
Hipotireoidismo	1,5
Síndrome de Cushing	1
Tumor hipofisário/sela vazia	2
Síndrome de Sheehan	1,5
Níveis elevados de FSH: insuficiência gonadal	<u>10,5</u>
46,XX	10
Cariótipo anormal	0,5
Níveis elevados de prolactina	<u>13</u>
Anatômica	<u>7</u>
Síndrome de Asherman	7
Estados hiperandrogênicos	<u>2</u>
HSRC de início tardio	0,5
Tumor ovariano	1
Sem diagnóstico	0,5

^aExcluído o diagnóstico de gravidez.
HSRC = Hiperplasia Suprarrenal Congênita;
FSH = Hormônio Folículo-Estimulante;
SOP = Síndrome dos Ovários Policísticos.

O GnRH é um neuro-hormônio que estimula, através da circulação porta-hipofisária, a secreção das gonadotrofinas pela hipófise anterior: o Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e o Hormônio Luteinizante (LH). As gonado-

trofinas hipofisárias atuam nos folículos ovarianos estimulando a produção de estrogênio e progesterona e desencadeando a ovulação, provocada pela elevação súbita dos níveis de estrogênio e LH.

Os produtos ovarianos (estrogênio e progesterona) agem no endométrio acarretando modificações do tipo proliferativo e secretor. O objetivo final é a preparação do leito de implantação do ovo caso ocorra a concepção. Na ausência de fecundação e gravidez, a secreção de estrogênio e progesterona pelo corpo lúteo obrigatoriamente cai. Assim, há desintegração do endométrio e de seu estroma de sustentação, suscitando o sangramento menstrual. A perda sanguínea desencadeada pela diminuição dos níveis hormonais é denominada “hemorragia de privação”.

Assim, para que a menstruação ocorra, é fundamental que estejam presentes as seguintes características:

- Eixo hipotálamo-hipófise-ovário em funcionamento.
- Endométrio responsivo aos estímulos hormonais.
- Trato de saída pérvio (útero e vagina) para a exteriorização do sangramento.

O controle dessa sequência de eventos ocorre por mecanismos de retroalimentação positivos e negativos. Estímulos exógenos, endógenos e alterações psíquicas podem alterar o sincronismo do eixo. Por conseguinte, podem intervir na regularidade do ciclo menstrual e causar oligomenorreia ou amenorreia. Adrenais, fígado, tireoide e metabolismo periférico também intervêm no sincronismo do eixo.

Este sistema começa a atuar de forma integrada na puberdade, quando aparecem os caracteres sexuais secundários, pela ação de hormônios ovarianos e adrenais. A presença ou ausência dos caracteres sexuais é de grande importância na investigação da amenorreia, sobretudo na primária, pois espelha o *status* hormonal da paciente.

A sequência fisiológica está resumida na **FIGURA 1**.

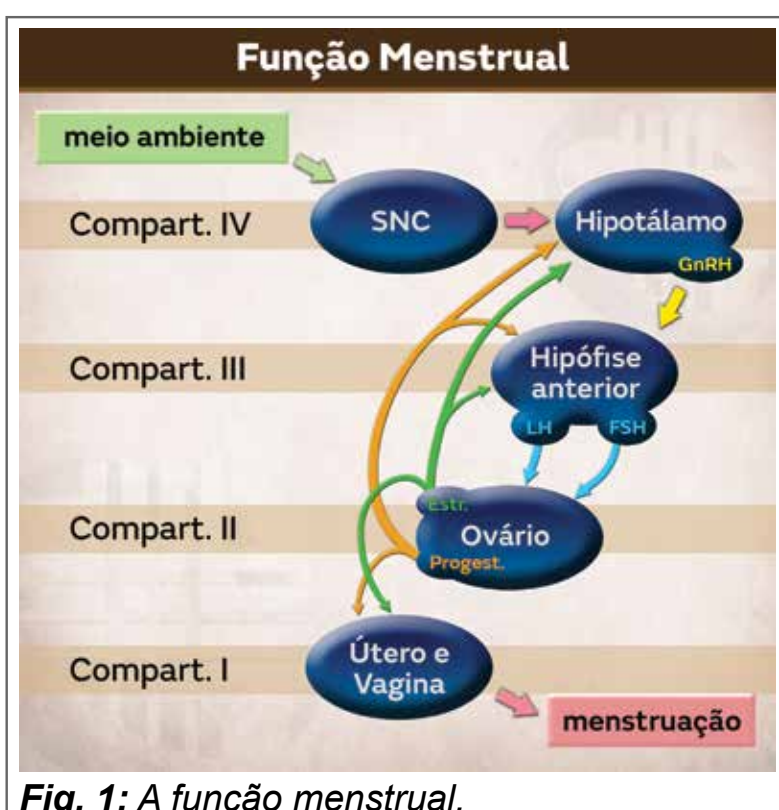


Fig. 1: A função menstrual.

Para facilitar a compreensão das diversas causas de amenorreia, é necessário uma breve revisão sobre a embriologia dos órgãos genitais...

EMBRIOLOGIA DO APARELHO REPRODUTIVO

As anomalias do trato genital são responsáveis por grande parte dos casos de amenorreia primária. Dessa forma, uma revisão sobre o desenvolvimento e diferenciação sexual é imprescindível para facilitar a abordagem deste grupo de causas de amenorreia.

O desenvolvimento embriológico sexual normal consiste de três processos sequenciais relacionados:

- Estabelecimento do sexo cromossômico na fertilização, com XY como masculino e XX como feminino. Nos dois primeiros meses de gestação, os dois sexos se desenvolvem de maneira exatamente idêntica.
- Determinação do sexo gonadal, quando as gônadas indiferenciadas se desenvolvem em ovários ou testículos a partir de oito semanas de gestação.
- Desenvolvimento dos fenótipos sexuais, quando as estruturas precursoras sexuais indiferenciadas dão origem às estruturas caracteristicamente masculinas ou femininas. Este processo se completa por volta de 12 semanas nos fetos do sexo masculino e um pouco mais tarde nos do sexo feminino.

A determinação e a diferenciação sexual do ser humano dependem da presença de diversos genes e dos cromossomos sexuais, além da ocorrência de múltiplos eventos moleculares que culminarão com o desenvolvimento das células germinativas, sua correta migração para a crista urogenital e formação das gônadas (testículos ou ovários). Depende, ainda, da resposta dos tecidos aos hormônios produzidos pelas gônadas.

Genitália interna — O trato urogenital interno é derivado de dois conjuntos de ductos, os ductos de Wolff (mesonéfricos) e ductos de Müller (paramesonéfricos), os quais estão presentes precocemente em ambos os sexos.

- No sexo feminino, os ductos de Müller originam as trompas de Falópio, útero e vagina superior (2/3 superiores) e os ductos de Wolff persistem na forma vestigial, podendo originar os cistos de Gartner, remanescentes residuais dos ductos mesonéfricos que podem ser encontrados entre os folhetos do ligamento largo, ao longo das paredes laterais do útero e da vagina. Fragmentos do ducto mesonéfrico, correspondentes aos ductos deferentes e ejaculatório, podem persistir.
- No sexo masculino, os ductos de Wolff originam o epidídimo, vaso deferente, vesicular seminal e ducto ejaculatório e os ductos de Müller regridem.

Genitália externa — a genitália externa se desenvolve de precursores comuns a ambos os sexos: tubérculo genital, protuberância genital (eminências labioescrotais), dobras urogenitais (pregas urogenitais) e seio urogenital.

- No sexo feminino, o tubérculo genital origina o clitóris, as protuberâncias originam os grandes lábios e as dobras urogenitais os pequenos lábios.
- No sexo masculino, as protuberâncias se fundem para originar o escroto e as dobras urogenitais se alongam e se fundem para formar o corpo peniano e uretra peniana, a qual termina na glândula, formada pelo tubérculo genital. A próstata se forma a partir do seio urogenital. A formação do fenótipo masculino está praticamente completa com 12 semanas de gestação, exceto pela falta de descida do testículo para a bolsa escrotal, a qual ocorre em estágio mais avançado da gravidez.

O sexo cromossômico determina o sexo gonadal, o qual, por sua vez, irá determinar o sexo fenotípico. Se o testículo se desenvolve e é funcional, o trato urogenital dará origem a órgãos masculinos, enquanto se um ovário ou mesmo nenhuma gônada estiver presente, o trato urogenital será feminino.

• **DESENVOLVIMENTO GONADAL** — Vários genes já foram identificados como essenciais para o desenvolvimento tanto dos ovários como dos testículos. São denominados *Emx2*, *Igf1r/Irr/Ir*, *Lhx9*, *M33*, *Sf1* e *Wt1*.

A diferenciação das gônadas em testículos ou ovários se inicia na quinta semana de gestação, com a formação de protuberâncias denominadas

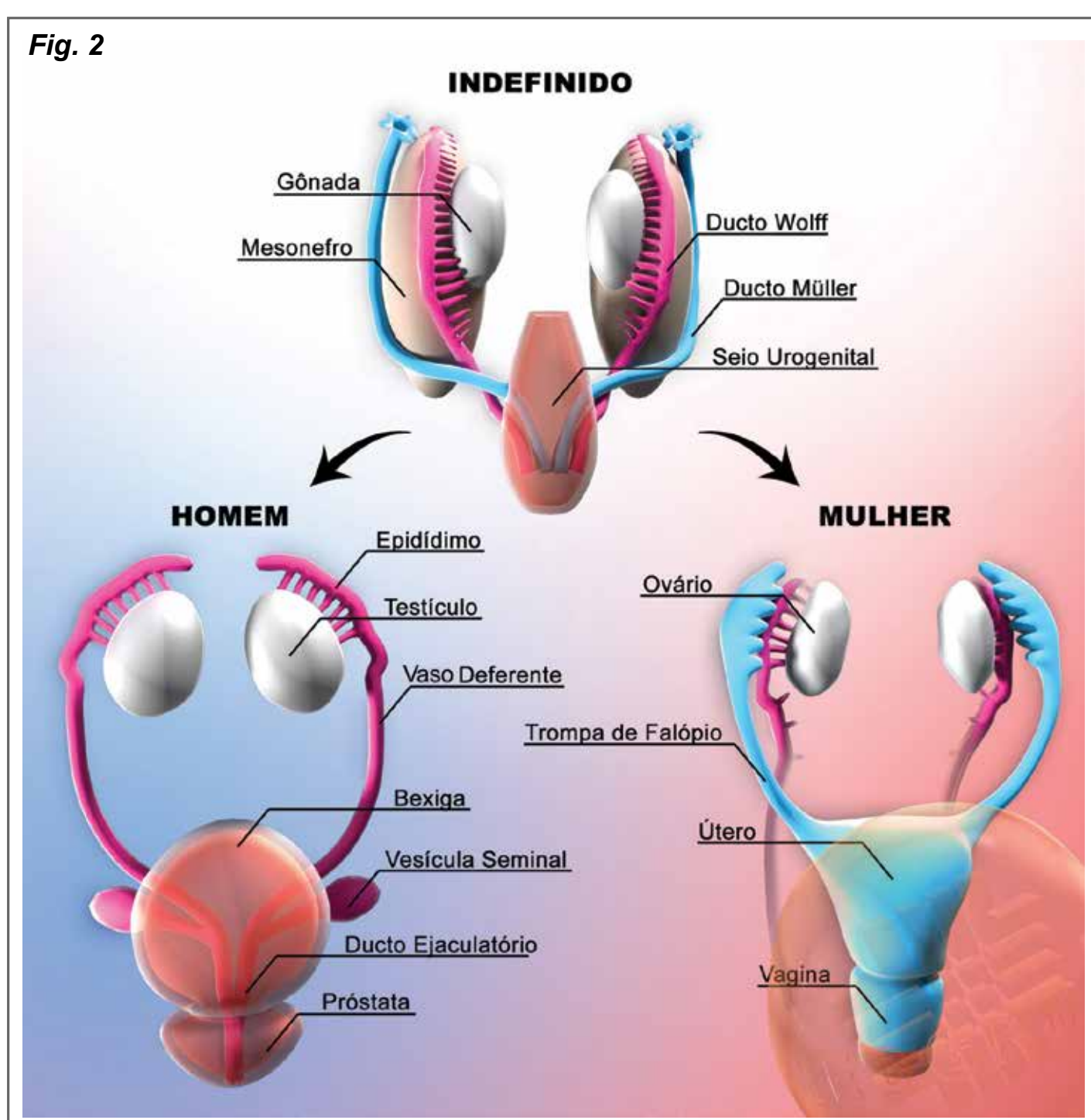
crista genital, que se situam medialmente ao ducto mesonéfrico (Wolff). Em torno da quarta a sexta semana, ocorre a migração das células germinativas, originadas do endoderma da vesícula vitelina, para próximo destas protuberâncias.

Caso não ocorra este processo de aproximação, haverá uma falha do desenvolvimento gonadal, o que se denomina disgenesia gonadal.

• **DETERMINAÇÃO TESTICULAR** — O mecanismo pelo qual a presença do cromossomo Y causa o desenvolvimento dos testículos já está esclarecido. O gene *SRY* (*Sex Determining Region of the Y*) leva a gônada indiferenciada a se desenvolver em testículo. O processo pelo qual o gene *SRY* promove a diferenciação testicular ainda não foi totalmente esclarecido, mas sabe-se que o *SRY* ativa uma série de genes adicionais, incluindo *Arx*, *Dax1*, *Dhh*, *Fgf9*, *Gata4/Fog2*, *Pdgfr*, *Sox9* e *Amh*, que irão promover o desenvolvimento das células de Leydig e túbulos espermáticos.

• **DESENVOLVIMENTO DO FENÓTIPO MASCULINO** — O sexo gonadal é traduzido em sexo fenotípico pela secreção hormonal dos testículos fetais. Três hormônios são responsáveis pelo fenótipo masculino: hormônio antimülleriano (AMH) (também denominado hormônio inibidor mülleriano – MIH), testosterona e di-hidrotestosterona. O efeito final destes três hormônios é a regressão dos ductos de Müller e promoção do desenvolvimento da genitália masculina.

- O hormônio antimülleriano, uma glicoproteína formada pelas células de Sertoli do testículo fetal a partir de cerca de seis semanas, leva à regressão dos ductos de Müller.



- A testosterona, secretada pelos testículos a partir de cerca de oito semanas, estimula a diferenciação dos ductos de Wolff em genitália interna masculina.
- A di-hidrotestosterona formada pela 5-alfa-redução da testosterona leva ao desenvolvimento da genitália externa masculina.

Metabolismo da Testosterona — A testosterona é o principal andrógeno secretado pelos testículos fetais e adultos. Pode ser metabolizada em metabólitos ativos (estrógenos ou androgênios), reduzidos pela 5-alfa redutase. A di-hidrotestosterona é o androgênio reduzido mais importante e serve como mediador intracelular de várias funções androgênicas. Esta conversão ocorre principalmente nos tecidos-alvo do trato reprodutivo masculino.

Secreção de estrógenos — Estradiol é o estrógeno mais potente, formado em homens principalmente pelos tecidos extraglandulares, ou por aromatização da testosterona ou indiretamente pela conversão sequencial de androstenodiona em estrona e desta para estradiol.

A secreção de estradiol pelos testículos responde por apenas cerca de 15% do estradiol diariamente produzido pelos homens. A secreção testicular aumenta com elevações do LH. Os

estrógenos são fundamentais na maturação e metabolismo ósseo e o seu excesso causa feminilização (ginecomastia).

Ação Androgênica — A testosterona e a di-hidrotestosterona se ligam ao mesmo receptor intracelular.

Adicionalmente à virilização dos ductos de Wolff na embriologia, a atuação da testosterona é responsabilizada por mediar a regulação do feedback da secreção de LH pela hipófise e dos componentes androgênio-dependentes da espermogênese.

Acredita-se que a di-hidrotestosterona sirva como um mecanismo de amplificação da ação androgênica. Ela se liga ao receptor com grande afinidade. Na vida pós-natal, a ativação do receptor da di-hidrotestosterona é responsável pela maioria dos aspectos da maturação sexual da puberdade masculina, incluindo a pilificação facial e corporal e maturação da genitália externa.

Os genes que controlam a determinação ovariana são menos bem compreendidos, porém o processo parece envolver processos de ativação genética, incluindo um possível fator Z, o qual seria reprimido pela presença do gene SRY. Atualmente se acredita que tal fator Z seria, na verdade, o gene wnt4.

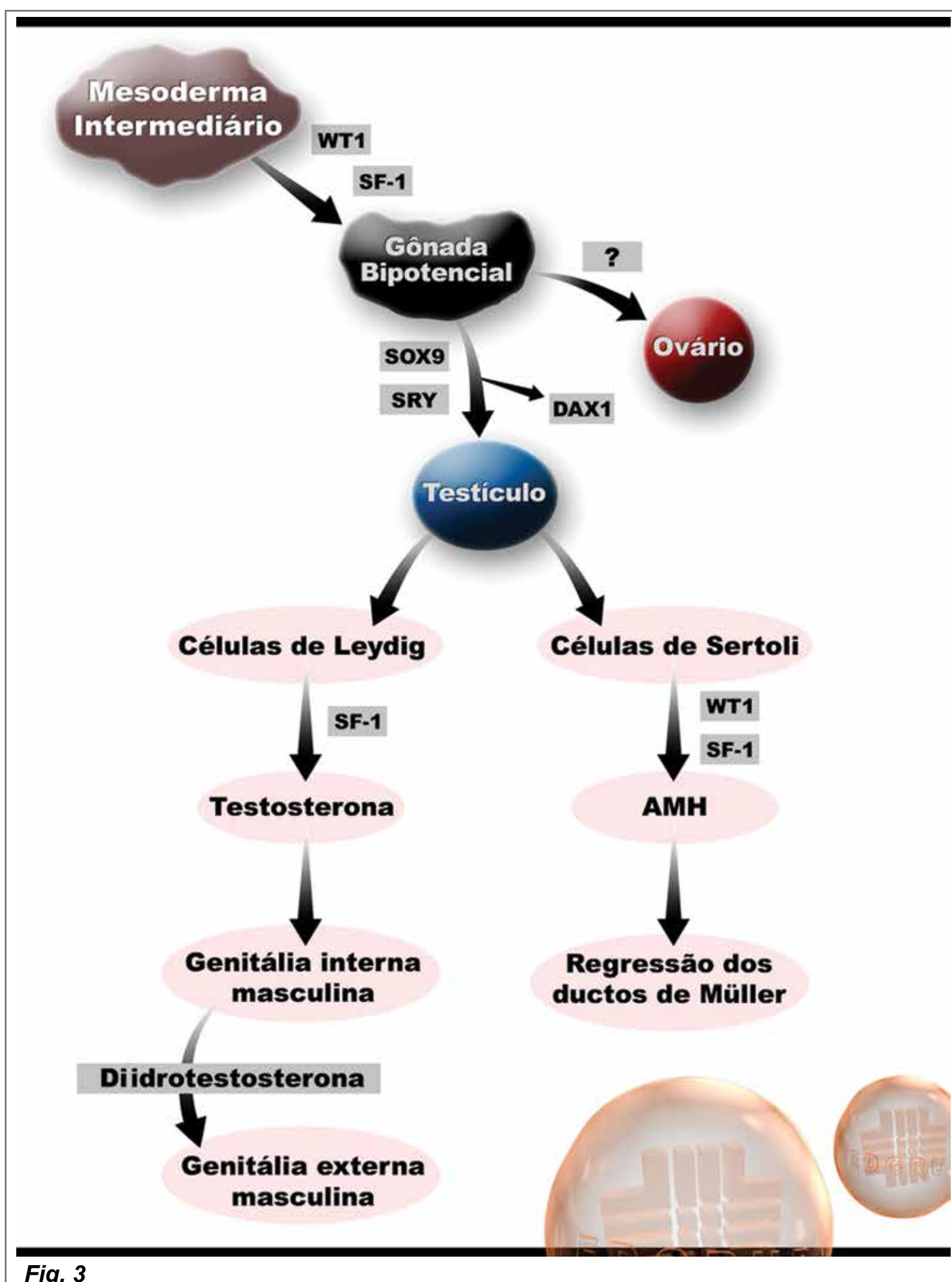


Fig. 3

● **DESENVOLVIMENTO DO FENÓTIPO FEMININO** —A genitália interna feminina é formada pelos ductos de Müller. A porção cefálica dos ductos dá origem à trompa de Falópio e as porções caudais se fundem para formar o útero. No ponto de contato dos ductos de Müller com o seio urogenital, ocorre o desenvolvimento do lúmen vaginal. A formação dos grandes lábios se dá através das protuberâncias labioescrotais. O tubérculo genital forma o clitóris e o seio urogenital se diferencia em vagina e uretra. Se houver ação de andrógenos neste período, haverá genitália ambígua. (**FIGURA 4**).

mulheres normais ou na ausência de gônadas), o desenvolvimento fenotípico será feminino. Assim, o desenvolvimento feminino é independente dos hormônios fetais ovarianos. A embriogênese se desenvolve na presença de diversos hormônios derivados da placenta, circulação materna, glândulas adrenais fetais e, possivelmente, do ovário fetal.

Uma vez que o embrião se desenvolve no ambiente feminino materno, torna-se difícil realizar experimentos para identificar quais hormônios são essenciais neste processo de desenvolvimento.

Controle hormonal do desenvolvimento feminino — Na ausência de testículos (em

A **Tabela 5** resume o desenvolvimento gonadal e genital masculino e feminino.

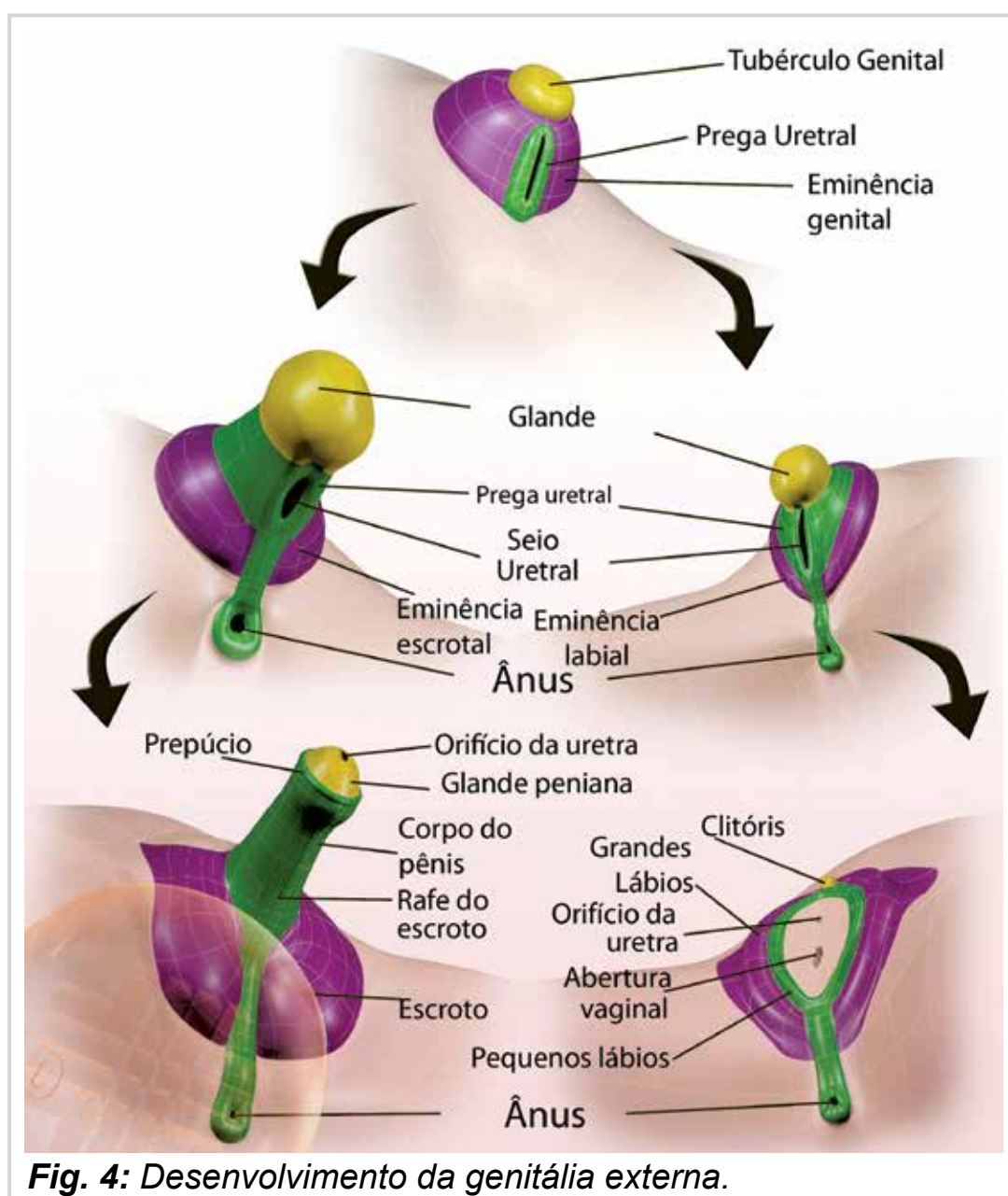


Fig. 4: Desenvolvimento da genitália externa.

Tab. 5: Desenvolvimento gonadal e genital em ambos os sexos.

Cariótipo	Gônada	Produtos	Origem embrionária	Genitália interna adulta	Origem embrionária	Genitália externa adulta
XX	Ovário	Não influenciam na diferenciação sexual	Ductos de Müller	Útero	Seio urogenital	Uretra e 1/3 inferior da vagina
				Tubas	Tubérculo genital	Clitóris
				2/3 superiores da vagina	Eminências ou protuberâncias urogenitais	Grandes lábios
					Pregas ou dobras urogenitais	Pequenos lábios
XY	Testículo	Testosterona AMH	Ductos de Wolff	Epidídimo	Seio urogenital	Próstata e uretra prostática
				Ductos deferentes	Tubérculo genital	Glande
				Vesículas seminais	Eminências urogenitais	Bolsa escrotal
					Pregas urogenitais	Corpo do pênis

Conclusões:

- (1) O sexo genético determina o sexo gonadal e este o sexo fenotípico.
- (2) A masculinização fetal é determinada por hormônios produzidos nos testículos em desenvolvimento.
- (3) Na ausência dos testículos, o desenvolvimento fenotípico é feminino, mesmo na ausência dos ovários.
- (4) Alterações neste desenvolvimento podem levar a quadros de amenorreia, como a síndrome de Morris, síndrome de Rokitansky, disgenesia gonadal, e outros.

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DAS AMENORREIAS

Vários sistemas de classificação para o diagnóstico das amenorreias foram desenvolvidos e todos eles tem pontos fortes e fracos.

A seguir, serão detalhados alguns destes sistemas.

CLASSIFICAÇÃO DAS AMENORREIAS EM ETIOLOGIAS ANATÔMICAS E HORMONAIAS – DISTÚRBIOS HERDADOS E ADQUIRIDOS –

A **Tabela 6** descreve um sistema bastante útil que divide as causas de amenorreia em etiologias anatômicas e hormonais, com subdivisão em distúrbios herdados e adquiridos.

Como mencionado anteriormente, a menstruação normal exige produção adequada de hormônios esteroides. A redução da função ovariana (hipogonadismo) resulta de ausência de estimulação pelas gonadotrofinas (hipogonadismo hipogonadotrófico) ou de insuficiência ovariana primária (hipogonadismo hipergonadotrófico) (**Tabela 7**). Diversos distúrbios estão associados a níveis relativamente normais de LH e FSH (eugonadotróficos), porém com perda da ciclicidade apropriada.

CLASSIFICAÇÃO DAS AMENORREIAS EM ETIOLOGIAS ANATÔMICAS E HORMONAIAS

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

Hormonais/endocrinológicas

Hipogonadismo hipergonadotrófico (POF)

Adquiridas

Cromossômicas (disgenesia gonadal)
 Distúrbios de genes isolados

Adquiridas

Infecção
 Autoimune
 Iatrogênica
 Ambiental
 Idiopática

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Distúrbios do hipotálamo = amenorreia hipotalâmica

Herdado

Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI)
 Síndrome de Kallmann

Adquirida

Amenorreia hipotalâmica ("funcional")
 Transtornos alimentares
 Excesso de exercícios
 Estresse
 Processos destrutivos
 Tumor
 Radiação
 Trauma
 Infecção
 Doença infiltrativa
 Pseudociese

Amenorreia eugonadotrófica

Herdadas

Síndrome do ovário policístico
 Hiperplasia suprarrenal congênita com início na vida adulta
 Tumores ovarianos (produtores de esteroides)

Adquiridas

Hiperprolactinemia
 Doença tireoidiana
 Síndrome de Cushing
 Acromegalia

Hipogonadismo hipogonadotrófico (cont.)

Distúrbios da adenoipófise

Herdadas

Hipoplasia da hipófise

Adquiridas

Adenoma
 Prolactinoma
 Processos destrutivos
 Macroadenoma
 Metástases
 Radiação
 Trauma
 Infarto (síndrome de Sheehan)
 Doença infiltrativa

Doenças crônicas

Doença renal em estágio terminal
 Doença hepática
 Malignidade
 Síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids)
 Síndromes de má-absorção

Tab. 6

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 ^a	Normal ^a	Vários

^aGeralmente na faixa normal, mas sem ciclicidade.
FSH = hormônio folículo-estimulante; LH = hormônio luteinizante.

Tab. 7

CLASSIFICAÇÃO DAS AMENORREIAS POR COMPARTIMENTOS

A classificação da amenorreia de acordo com o compartimento em que se origina a disfunção (**FIGURA 1**) torna mais didático seu estudo.

As principais causas estão reunidas abaixo:

- (1) Compartimento I – desordens do trato de saída do fluxo menstrual (uterovaginais).
- (2) Compartimento II – desordens gonádicas (ovarianas).
- (3) Compartimento III – desordens hipofisárias.
- (4) Compartimento IV – desordens hipotalâmicas.

Estas divisões visam facilitar o entendimento das afecções, mas uma determinada doença pode ser entendida como pertencente a mais de um compartimento. Esta será a classificação adotada neste capítulo.

Vale lembrar que a ausência de menstruação pode, ainda, fazer parte de quadros sistêmicos por interferência da tireoide, adrenais, fígado e metabolismo periférico.



ATENÇÃO

DIVISÃO DA AMENORREIA EM COMPARTIMENTOS

Dependendo da causa de hiperprolactinemia, a amenorreia pode ser decorrente de uma alteração no compartimento III ou IV. Como os medicamentos interferem no controle hipotalâmico inibitório da dopamina, a amenorreia é resultante de alteração no compartimento IV. Já no caso de um adenoma hipofisário, a amenorreia é decorrente de alteração no compartimento III.

Assim, na hiperprolactinemia por drogas, a amenorreia é decorrente de alteração no compartimento IV.

Perceba que a divisão em compartimentos é meramente didática e que dificilmente será abordada em concursos, devido à complexidade e à interposição dos mecanismos fisiopatológicos das causas de amenorreia.

INVESTIGAÇÃO DAS AMENORREIAS

Uma anamnese minuciosa e um exame clínico criterioso abreviam tanto o tempo quanto os custos da investigação da amenorreia.

A ausência de vagina, hímen imperfurado, estigmas de Turner e ausência de caracteres sexuais secundários são exemplos de afecções facilmente constatadas ao exame físico, que geralmente dispensam a realização de exames elaborados.

Dados na história patológica pregressa como galactorreia, uso de medicamentos, comorbidades, alterações neuropsíquicas, curetagens repetidas e infecções uterinas, entre outros fatores, simplificam e orientam a investigação. O emprego de dosagens hormonais e testes com estrogênio e progesterona direcionarão a investigação clínica da amenorreia.

A **FIGURA 5** descreve um algoritmo diagnóstico para investigação das amenorreias. Vale dizer que as etapas da investigação serão esmiuçadas mais adiante nos tópicos de investigação das amenorreias primárias e secundárias.

INVESTIGAÇÃO DA AMENORREIA PRIMÁRIA

Os casos de amenorreia primária devem ser analisados de acordo com a presença ou ausência dos caracteres sexuais secundários, com o intuito de sistematizar a propedêutica (**FIGURA 6**).

O exame físico minucioso pode demonstrar anormalidades no desenvolvimento da genitália externa, virilização, hematocolpo e estigmas de Turner. Diante da presença de sinais de determinadas afecções, não será difícil buscar o diagnóstico etiológico, sendo dispensável a realização dos testes diagnósticos mencionados. Contrariamente, na ausência desse tipo de constatação, prossegue-se a investigação passo a passo.

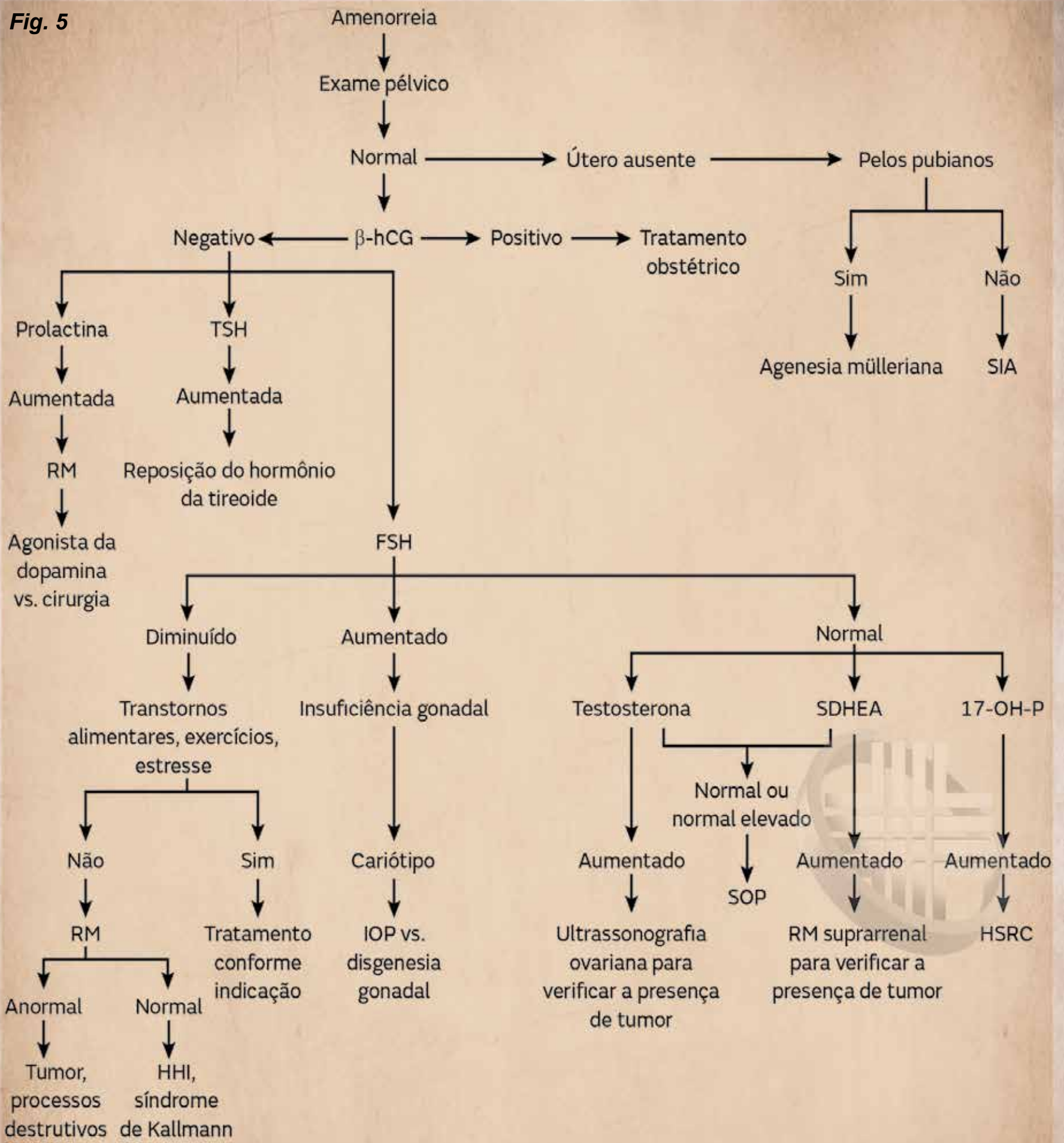
Em casos de virilização, é recomendável a avaliação das adrenais e ovários através de dosagens hormonais, exames de imagem e cariótipo.

Vale lembrar que a principal causa de amenorreia primária sem desenvolvimento sexual secundário (hipogonadismo) com elevação das gonadotrofinas é a disgenesia gonadal. E dos casos de disgenesia gonadal, a síndrome de Turner é a causa mais comum.

Já nos casos de amenorreia primária com hipogonadismo hipogonadotrófico, a principal causa é o hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático.

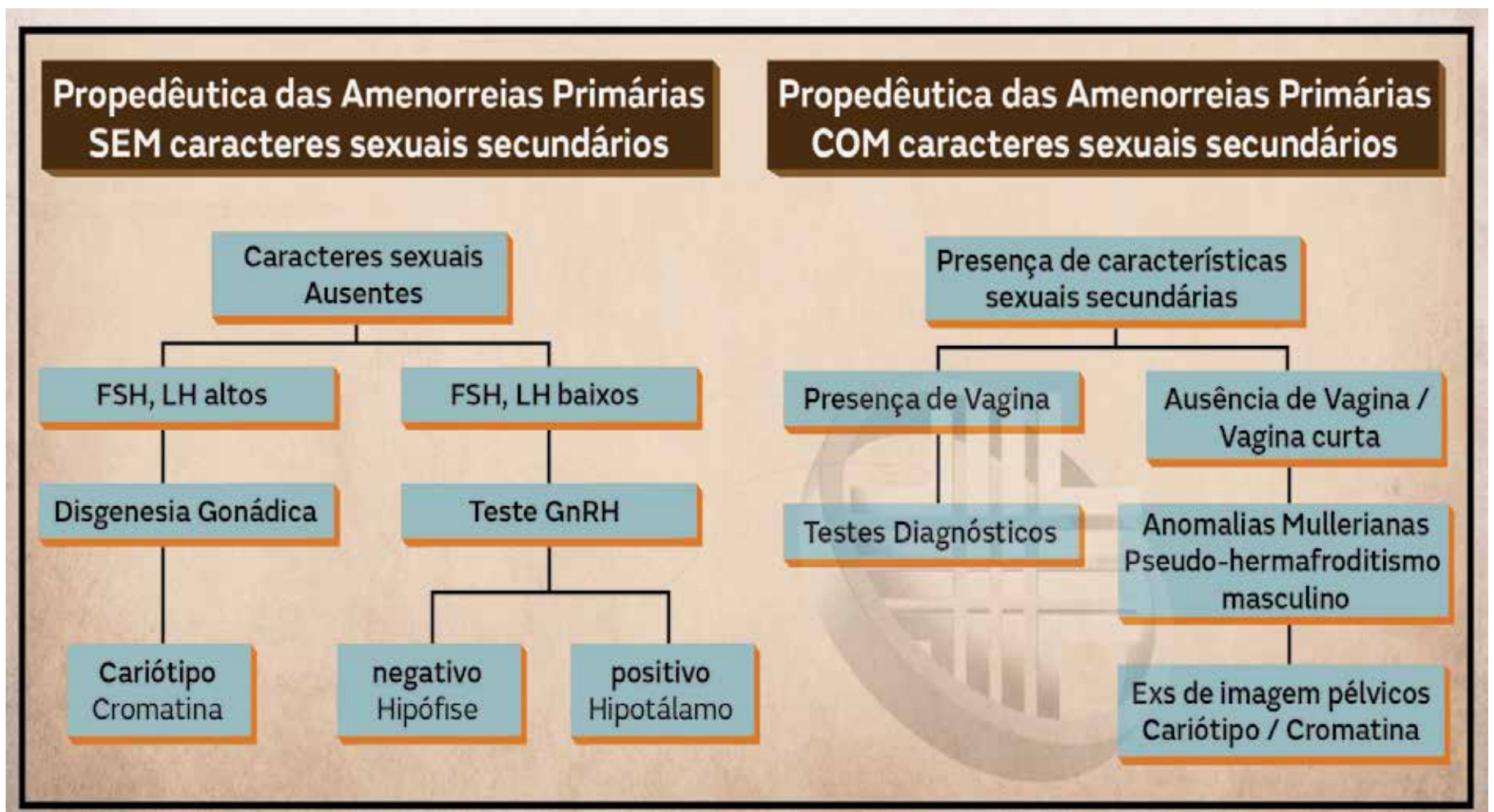
ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA INVESTIGAÇÃO DAS AMENORREIAS

Fig. 5



Algoritmo diagnóstico para investigação de amenorreia. SITA = síndrome da insensibilidade total aos androgênicos; HSRC = hiperplasia suprarrenal congênita; SDHEA = sulfato de desidroepiandrosterona; FSH = hormônio folículo-estimulante; hCG = gonadotrofina coriônica humana; HHI = hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático; RM = ressonância magnética; 17-OH-P = 17-hidroxiprogesterona; SOP = síndrome do ovário policístico; IOP = insuficiência ovariana prematura; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Fig. 6: Propedêutica das amenorreias primárias.



Após esta investigação inicial, os exames subsequentes deverão seguir o provável diagnóstico etiológico, o qual será aprofundado mais adiante no Tópico Etiologia das Amenorreias.

INVESTIGAÇÃO DA AMENORREIA SECUNDÁRIA

Nas amenorreias secundárias, a primeira conduta é a exclusão de gravidez.

A etapa subsequente corresponde à dosagem de prolactina e do hormônio tireotrófico (TSH), explicada pelo baixo custo e simplicidade. Os valores séricos elevados desses hormônios direcionam a investigação para as causas de hipotireoidismo primário e/ou hiperprolactinemia.

Outros exames complementares podem ser solicitados conforme a suspeição diagnóstica (**Tabela 8**).

DOSAGEM DO TSH

Objetiva a detecção do hipotireoidismo subclínico (TSH elevado com T4 livre normal), encontrado em pequeno número de pacientes

amenorreicas e/ou com galactorreia. O TRH (fator liberador do hormônio tireotrófico) apresenta ação estimuladora sobre a produção da prolactina, o que explica a necessidade de avaliação dos níveis de TSH. A prevalência de hipotireoidismo subclínico é de aproximadamente 1% na população adulta. Muitos casos são secundários ao tratamento antitireoidiano prévio (iodo radioativo ou tireoidectomia) para hipertireoidismo. História de letargia, intolerância ao frio, lassidão, ganho de peso, retenção hídrica, constipação, pele seca, rouquidão, edema periorbital e cabelos quebradiços pode ser indicativa de função inadequada da tireoide. Nesta situação, os achados físicos de aumento da fase de relaxamento dos reflexos tendinosos profundos, cardiomegalia, derrames pleurais ou pericárdicos ou edema periférico devem estimular a investigação adicional da função da tireoide por avaliação dos níveis de TSH.

O exame justifica-se pelo rápido diagnóstico, pelo simples manejo terapêutico desta condição e pelo conforto dado à paciente após remissão dos sintomas.

Após esta investigação inicial, os exames subsequentes deverão seguir o provável diagnóstico etiológico, o qual será aprofundado mais adiante no Tópico Etiologia das Amenorreias.

Tab. 8: Exames complementares.

EXAMES COMPLEMENTARES GERALMENTE UTILIZADOS NA INVESTIGAÇÃO DAS AMENORREIAS	
Exames laboratoriais primários	Diagnóstico
β-hCG	Gravidez
FSH	Hipogonadotrófico vs. hipergonadotrófico hipogonadismo ^a
Estradiol	Hipogonadotrófico vs. hipergonadotrófico hipogonadismo
Prolactina	Hiperprolactinemia
TSH	Doença da tireoide (hipotireoidismo)
Exames laboratoriais secundários	
Testosterona	SOP e exclusão de tumor ovariano
SDHEA	Exclusão de tumor ovariano
17-OH-P	HSRC de início tardio
Teste de tolerância à glicose de 2 horas	SOP
Painel de lipídeos de jejum	SOP
Teste autoimune	Insuficiência ovariana prematura
Cariótipo	Insuficiência ovariana prematura, < 35 anos
Avaliação radiológica	
Ultrassonografia	SOP ou determinação da presença de útero
HSG ou ultrassonografia com infusão salina	Anomalia mülleriana ou sinéquia intrauterina
Imagem por ressonância magnética	Anomalia mülleriana ou doença hipotálamo-hipófise

^a Hipogonadismo hipogonadotrófico inclui causas funcionais de amenorreia hipotalâmica (excesso de exercícios, transtornos alimentares e estresse). Hipogonadismo hipergonadotrófico se refere principalmente à insuficiência ovariana prematura. HSRC = hiperplasia suprarrenal congênita; SDHEA = sulfato de desidroepiandrosterona; FSH = hormônio folículo-estimulante; hCG = gonadotrofina coriônica humana; HSG = histerossalpingografia; 17-OH-P = 17-hidroxiprogesterona; SOP = síndrome do ovário policístico; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

O hipertireoidismo também pode causar amenorreia secundária, embora de forma não tão frequente. Os níveis elevados dos hormônios tireoidianos causam aumento da conversão periférica de androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente, determinando aumento dos estrogênios circulantes. Assim, há um retrocontrole hipotalâmico anormal, que culmina com níveis persistentemente elevados de LH e consequente anovulação, e eventualmente, amenorreia.

DOSAGEM DE PROLACTINA

A prolactina é um hormônio sintetizado pela adeno-hipófise em células denominadas lactotrofos ou mamotrofos. Possui como funções fisiológicas a indução e manutenção da lactação, inibição da função reprodutiva e inibição do impulso sexual.

As amostras de prolactina não devem ser colhidas logo após a paciente despertar ou após procedimentos. A prolactina é secretada de forma pulsátil, com uma frequência de pulso que varia de aproximadamente 14 pulsos por 24 horas na fase folicular avançada a aproximadamente nove pulsos por 24 horas na fase lútea avançada. Existe também uma variação diurna, com os menores níveis ocorrendo no meio da manhã e maiores à noite. Os níveis elevam-se uma hora após o início do sono e continuam a aumentar até que sejam atingidos valores máximos entre as 5h e 7h. A amplitude do pulso da prolactina parece aumentar do início ao fim das fases folicular e lútea. Devido à variabilidade da secreção e às limitações inerentes do radioimunoensaio, um nível elevado deve sempre ser confirmado. Esta amostra é coletada preferencialmente no meio da manhã e não após o estresse, punção venosa prévia, ingestão de alimentos, estimulação mamária ou exercício físico. Estas situações podem aumentar os níveis de prolactina. Os níveis normais situam-se entre 5 e 20 ng/ml.

Duas situações podem interferir nos níveis séricos de prolactina: a macroprolactinemia e o efeito gancho.

A prolactina normalmente se apresenta na circulação sob a forma monomérica, porém também pode se apresentar sob a forma dimérica ou polimérica (menos ativas), sendo denominadas macroprolactinas. A maioria das mulheres com macroprolactinemia não apresenta manifestações clínicas relacionadas ao excesso de prolactina. A presença destas formas pode gerar níveis falsamente elevados na medida da prolactina. Nesses casos, o tratamento não se faz necessário. A diferenciação entre estas duas formas pode ser realizada através da dosagem da prolactina após precipitação por polietilenoglicol.

O efeito gancho decorre do excesso de prolactina que pode levar a resultados falsamente baixos. Ocorre principalmente em tumores hipofisários grandes (macroprolactinomas). Dessa forma, toda dosagem não muito elevada deve

ser acompanhada de sua repetição, visto que a conduta nos casos de prolactinomas está voltada para o tratamento clínico, e, nos casos de adenomas não funcionantes, o tratamento dependerá da presença de sintomas compressivos.

A hiperprolactinemia promove amenorreia pela inibição da secreção pulsátil do GnRH. Este efeito pode ser contornado com o uso de agonistas da dopamina, como a bromocriptina e a cabergolina, pela inibição da secreção de prolactina. O fato de a dopamina constituir o principal fator inibidor da prolactina explica a eficácia destes medicamentos. A hiperprolactinemia pode, ainda, causar hipostrogenismo e osteoporose caso não tratada.

São fatores liberadores de prolactina: hormônio de liberação da tireotrofina (TRH), hormônio de liberação da gonadotrofina (GnRH), 17 b-estradiol, serotonina, histamina, peptídeo intestinal vasoativo, substância P, encefalinas, b-endorfinas e opioides.

São fatores inibidores da prolactina: ácido gama-aminobutírico, ácido piroglutâmico, dopamina e somatostatina.

São inúmeras as causas de hiperprolactinemia, a saber: condições fisiológicas (**Tabela 9**), distúrbios hipotalâmicos (**Tabela 10**), hipofisários (**Tabela 11**), condições sistêmicas (**Tabela 12**) e uso de fármacos (**Tabela 13**). A causa mais comum corresponde ao uso de fármacos, seguida dos adenomas produtores de prolactina.

Tab. 9

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA CONDIÇÕES FISIOLÓGICAS

- Anestesia
- Cirurgias torácicas de grande porte
- Distúrbios da parede torácica (traumas, queimaduras, herpes, percussão)
- Coito
- Estimulação da papila mamária
- Gestação
- Lactação
- Estresse
- Sono
- Pós-parto

Tab. 10

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA DISTÚRBIOS HIPOTALÂMICOS

- Cisticercose
- Cisto aracnoide
- Cisto dermoide
- Cistos suprasselares
- Craniofaringioma (pelos seus sintomas compressivos)
- Glioma cístico
- Histiocitose
- Neurotuberculose
- Pseudotumor cerebral (pseudoprolactinomas)
- Sarcoidose
- Tuberculose
- Tumores da Pineal

Tab. 11

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA DISTÚRBIOS HIPOFISÁRIOS
• Acromegalia
• Adenoma hipofisário (microadenoma ou macroadenoma)
• Administração de hormônio de liberação da tireotrofina
• Craniofaringioma
• Doença de Addison
• Hipofisite linfoide
• Hipotireoidismo
• Histiocitose
• Neoplasia endócrina múltipla
• Pós-contracepção oral
• Sarcoidose
• Síndrome de Cushing
• Síndrome de Nelson
• Traumatismo da haste hipofisária
• Tuberculose
• Tumores metastáticos (principalmente pulmões e mama)
• Síndrome da sela vazia

Tab. 12

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA DISFUNÇÃO METABÓLICA
• Cirrose hepática
• Insuficiência renal
• Produção ectópica (hiperplasia, sarcoma broncogênico)
• Retroalimentação na inanição

• DISTÚRBIOS HIPOTALÂMICOS

A dopamina foi a primeira das muitas substâncias que se demonstrou ser produzida no núcleo arqueado. Os neurônios liberadores de dopamina inervam a zona externa da eminência mediana. Quando liberada no sistema porta-hipofisário, a dopamina inibe a liberação de prolactina na hipófise anterior. Qualquer tumor que bloqueie a liberação de dopamina pode resultar em hiperprolactinemia. Estas lesões podem se originar na área supresselar, na hipófise e no pedículo infundibular, bem como no osso, encéfalo, nervos cranianos, na dura-máter, nas leptomeninges, na nasofaringe e vasos adjacentes.

• DISTÚRBIOS HIPOFISÁRIOS

Em mais de um terço das mulheres com hiperprolactinemia é encontrada uma anormalidade radiológica compatível com um microadenoma. Os microadenomas raramente progridem para macroadenomas. Estima-se que o risco de progressão de um microadenoma para um macroadenoma seja de aproximadamente 7%.

Os tumores hipofisários funcionantes mais comuns são os prolactinomas. A secreção exagerada de prolactina por este tumor determina galactorreia, por estimulação do tecido mamário, e amenorreia, por inibição da secreção de GnRH.

Tab. 13

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA USO DE FÁRMACOS
• Antagonistas da dopamina (fenotiazinas, tioxantenos, butirofenonas, difenilbutilpiperidina, dibenzoxazepina, di-hidroindolona, procainamida, metoclopramida)
• Neurolépticos (fufenazina, haloperidol, penfluridol, pimozida, pipotiazina)
• Antidepressivos tricíclicos (amoxapina, imipramina, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina)
• Fluoxetina
• Cimetidina
• Ranitidina
• Estrogenioterapia
• Metildopa
• Opiáceos
• Reserpina
• Sulpirida
• Verapamil
• Anticoncepcionais orais

Em caso de níveis de prolactina elevados, deve ser solicitada Ressonância Magnética (RM) de hipófise visando identificar um possível prolactinoma (**FIGURA 7**), após a exclusão de outras causas secundárias de hiperprolactinemia.

A avaliação por RM é realizada rotineiramente em pacientes com elevações dos níveis de prolactina, exceto em casos de pacientes em uso de drogas sabidamente associadas à elevação da prolactina devido à possibilidade do efeito gancho, mencionado anteriormente.

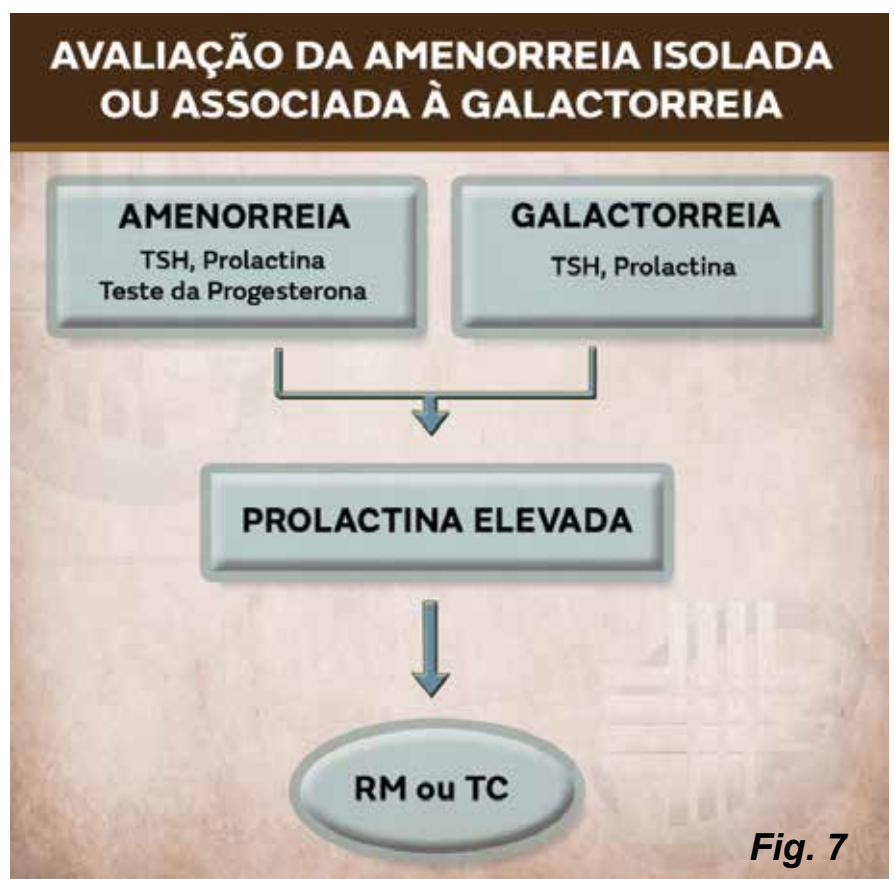


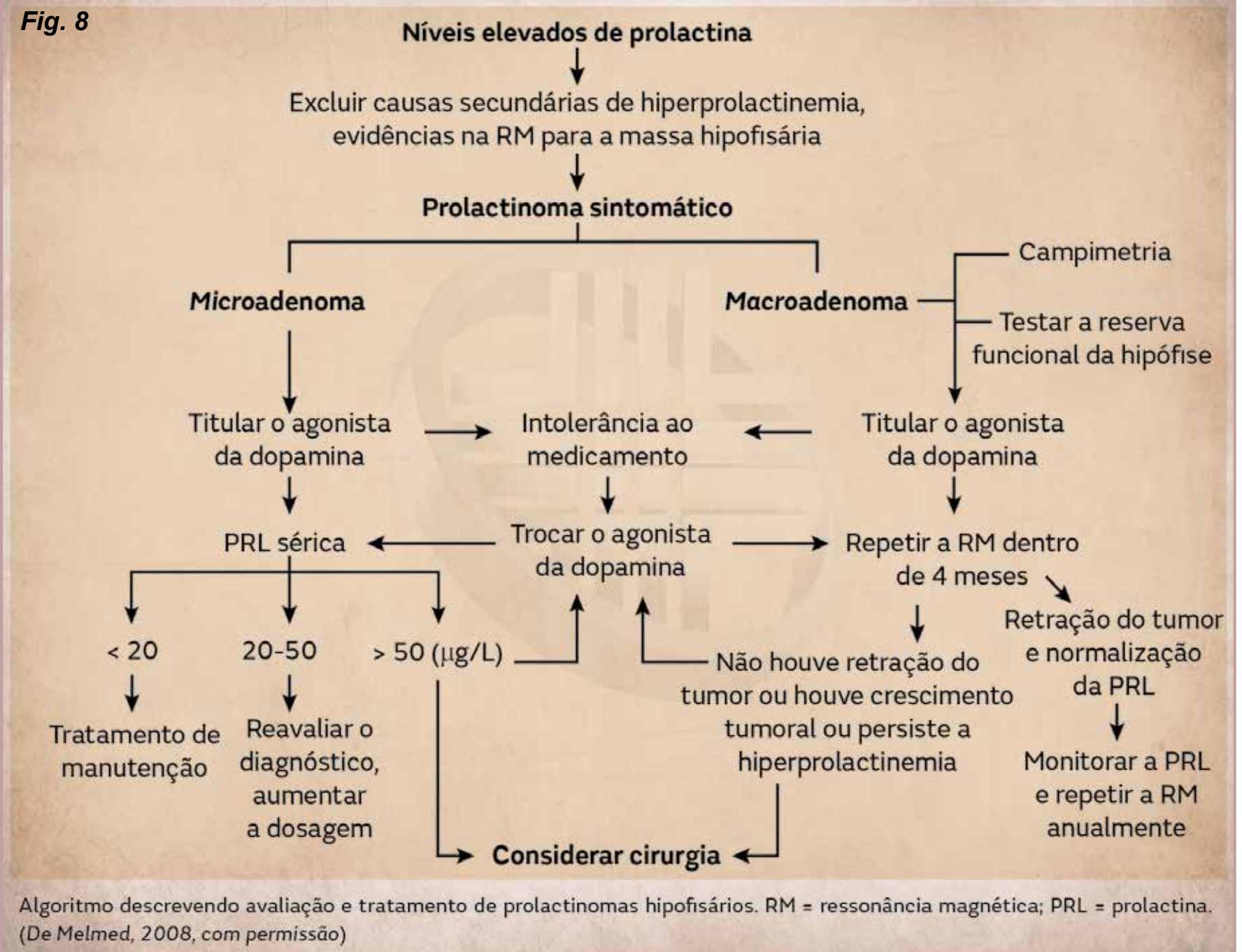
Fig. 7

Na ratificação da presença do tumor, a conduta dependerá basicamente de suas dimensões:

- **MICROPROLACTINOMAS** – São tumores com dimensões inferiores a 10 mm. Acometem mais frequentemente o sexo feminino do que o masculino. Na apresentação de amenorreia está indicado tratamento clínico com agonista dopaminérgico, já que a dopamina inibe a síntese de prolactina. Os fármacos mais utilizados no manejo terapêutico destes tumores são a bromocriptina e a cabergolina (com efeito similar à bromocriptina e menores efeitos colaterais). Nas pacientes tratadas, a regressão tumoral é evidenciada em cerca de 90% dos casos.

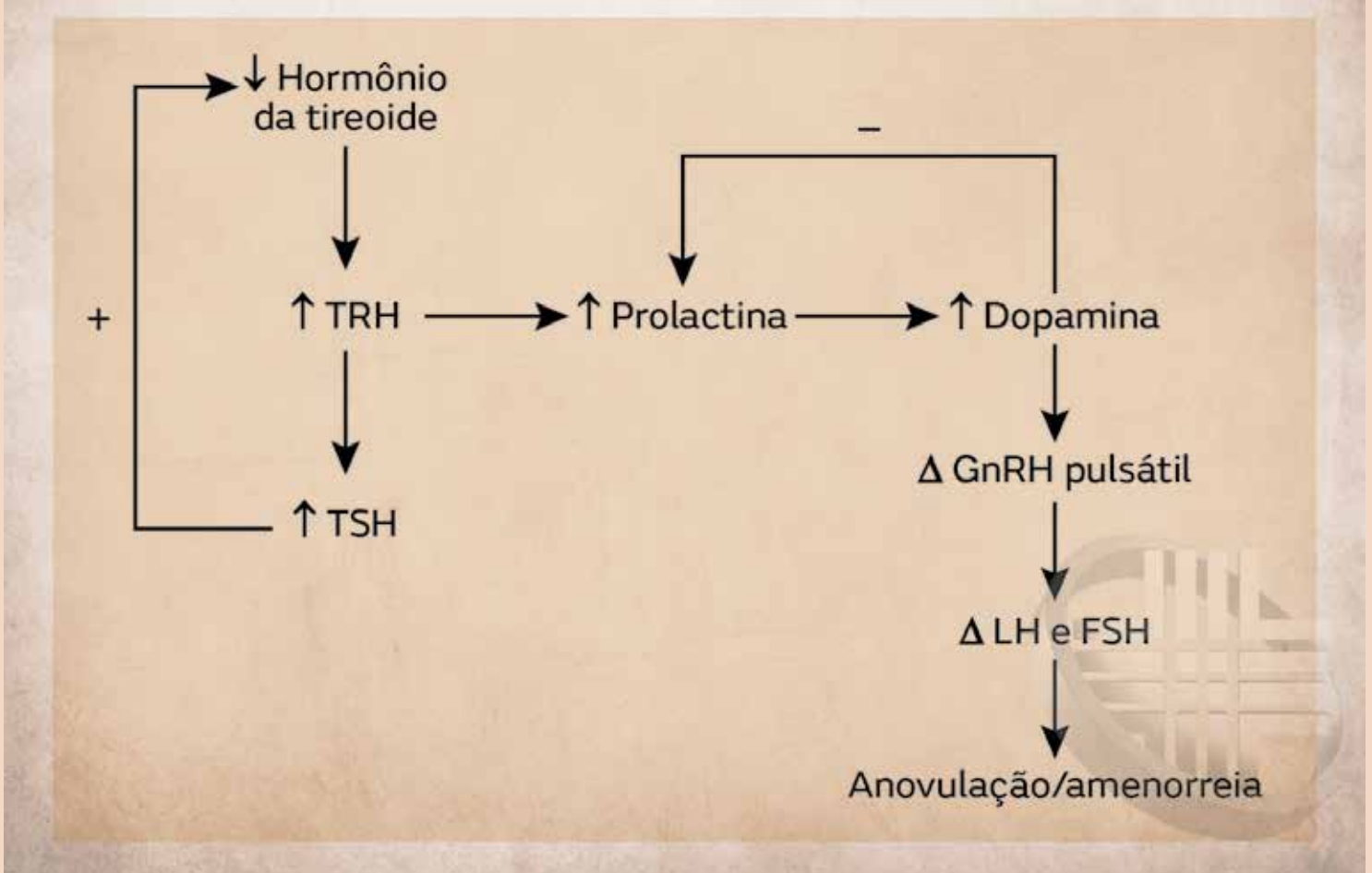
ALGORITMO DA AVALIAÇÃO E TERAPÊUTICA DOS PROLACTINOMAS HIPOFISÁRIOS

Fig. 8



ATENÇÃO

MODELO SIMPLIFICADO PARA O DESENVOLVIMENTO DE AMENORREIA EM MULHERES COM HIPERPROLACTINEMIA OU HIPOTIREOIDISMO



Um dos mecanismos pelo qual o hipotireoidismo pode causar amenorreia é o seguinte: a redução primária nos níveis circulantes de tireoide provoca aumento compensatório no hormônio hipotalâmico liberador da tireotrofina (TRH). Como parte do eixo da tireoide, o TRH aumenta o TSH estimulando os tireotrofos hipofisários. Além disso, o TRH liga-se também aos lactotrofos hipofisários, aumentando a secreção de prolactina.

O aumento da prolactina circulante resulta em aumento compensatório da dopamina central, o principal inibidor da secreção de prolactina. O aumento nos níveis centrais da dopamina altera a secreção de GnRH, rompendo, conseqüentemente, a secreção gonadotrófica cíclica normal e impedindo a ovulação.

Não há dúvidas de que há outros mecanismos por meio dos quais o hipotireoidismo e a hiperprolactinemia provocam distúrbios na função menstrual, mas, no momento, tais mecanismos não estão bem compreendidos.

A bromocriptina deve ser iniciada na dose mais baixa possível (2,5 mg por dia), com aumentos progressivos até a dose efetiva. Seus principais efeitos colaterais são cefaleia, tonturas, hipotensão postural, náuseas e vômitos.

A cabergolina é considerada atualmente a droga de escolha para tratamento da hiperprolactinemia. Deve ser iniciada na dose de 0,25 mg, duas vezes por semana, com aumento progressivo até a dose efetiva. Os efeitos colaterais são semelhantes aos da bromocriptina, porém em menor intensidade e frequência.

- **MACROPROLACTINOMAS (TUMORES > 10 MM)** – Inicialmente o tratamento é clínico com a menor dose possível de bromocriptina ou cabergolina. Na ausência de resposta está indicada cirurgia transesfenoidal. É importante lembrar que cerca de 2/3 dos macroprolactinomas regridem com o tratamento clínico.



ATENÇÃO

A radiografia em cone da sela túrcica era solicitada para a detecção de tumores, distorções, expansões ou erosões hipofisárias ou hipotalâmicas. Atualmente, não é mais considerada o exame de eleição e só deve ser aventada na indisponibilidade da RM ou da TC. Somente é capaz de detectar alterações selares de grande extensão.

• DISFUNÇÃO METABÓLICA

Ocasionalmente, pacientes com hipotireoidismo exibem hiperprolactinemia com significativo aumento da hipófise, causado por hiperplasia dos tireotrofos (o TRH desencadeia o aumento dos níveis de prolactina). Estas pacientes respondem à reposição de hormônios tireoidianos, com diminuição das dimensões hipofisárias e normalização dos níveis de prolactina.

A hiperprolactinemia ocorre em 20 a 75% das pacientes com insuficiência renal crônica. Os níveis de prolactina não são normalizados através da hemodiálise, mas normalizam-se após o transplante.

Algumas pacientes com hiperandrogenemia apresentam também hiperprolactinemia. Níveis elevados de prolactina podem alterar a função da suprarrenal, estimulando a liberação de androgênios adrenais, tais como o SDHEA.

• INDUZIDA POR DROGAS

Muitas drogas interferem na secreção de dopamina. Caso seja possível interromper a medicação, a resolução da hiperprolactinemia é imediata.

TESTE DA PROGESTERONA

Avalia simultaneamente o *status* estrogênico e a patência do trato genital de saída (comparti-

mento I). Deve ser realizado após a investigação inicial do TSH e da prolactina.

Baseia-se na administração de acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia durante cinco a sete dias ou de progesterona micronizada oral (progesterona sintética quimicamente idêntica à progesterona de origem ovariana) na dose de 300 mg/dia por cinco a sete dias.



A ocorrência do sangramento de supressão, dois a sete dias após o término do esquema, significa que o estrogênio endógeno ocasionou a proliferação endometrial normal (os níveis de estrógenos devem ser > 40 pg/ml) e o trajeto de saída está pérvio.

Neste caso, como as dosagens de TSH e de prolactina são normais, é possível concluir que houve anovulação: a presença do estrogênio endógeno garantiu uma resposta endometrial satisfatória, mas não houve antagonização pela progesterona (ausência da formação do corpo lúteo). Por conseguinte, não ocorreu a queda nos níveis plasmáticos de progesterona que desencadeiam a menstruação. Em outras palavras, não houve hemorragia de privação por ausência da fase lútea do ciclo menstrual.

Caso necessário, prossegue-se a investigação da causa específica da anovulação. O clínico deverá estar vigilante às prováveis situações de estresse e outras formas de alterações psicogênicas fortemente associadas aos ciclos anovulatórios, relacionadas a alterações da secreção de GnRH. Os distúrbios alimentares podem suscitar quadros graves e impõem acompanhamento psiquiátrico conjunto.

A exposição à ação estrogênica sem a oposição natural da progesterona é fator de risco para o câncer de endométrio. Assim, deve ser oferecido tratamento às mulheres anovulatórias. Os esquemas mais utilizados são: acetato de medroxiprogesterona 10 mg nos últimos 10 a 12 dias do ciclo ou anticoncepcionais orais combinados de baixa dosagem.

Na ausência de sangramento após o teste da progesterona, devemos suspeitar de causas relacionadas à produção estrogênica deficiente, resposta endometrial inadequada ou fator obstrutivo do trato de saída. Prosseguimos a propedêutica com o teste do estrogênio.

TESTE DA PROGESTERONA

Avalia o *status* estrogênico e a patência do compartimento I.

Acetato de medroxiprogesterona (ou similar)
10 mg/dia oral por cinco dias.

TESTE DO ESTROGÊNIO

Baseia-se na administração de estrogênios conjugados na dose de 1,25 mg/dia ou 2 mg de estradiol via oral por 21 dias, com associação de progesterona (acetato de medroxiprogeste-

rona) nos cinco últimos dias, nas mesmas doses mencionadas anteriormente.

A mimetização de um ciclo com estrogênio e progesterona exógenos visa examinar a resposta endometrial e avaliar a patência do trato de saída. A ocorrência de sangramento (teste positivo) exclui as causas uterovaginais, enquanto a falta de resposta ao ciclo artificial atesta alteração no compartimento I, ou seja, anomalias do trato genital. Diferentemente do esperado, mulheres com aderências uterovaginais podem apresentar algum grau de sangramento de privação, o que torna a avaliação da cavidade endometrial essencial na definição diagnóstica, mesmo em mulheres com teste positivo. O teste negativo geralmente está associado a causas de amenorreia primária.

TESTE DO ESTROGÊNIO + PROGESTERONA

Avalia a resposta endometrial e a patência do trato de saída.

Estrogênios conjugados 1,25 mg/dia ou Estradiol 2 mg/dia oral por 21 dias+

Acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia por cinco dias

DOSAGEM DO FSH

Nas pacientes em que se evidencia sangramento após o teste do estrogênio, devem ser avaliados o compartimento II, o compartimento III e o compartimento IV em busca, respectivamente, de distúrbios gonádicos, hipofisários e hipotalâmicos. Em outras palavras, a deficiência de estrogênio e progesterona pode ser atribuída a uma causa ovariana ou a um distúrbio no eixo hipotálamo-hipofisário.

A dosagem do FSH plasmático fará o diagnóstico diferencial, sendo suficiente para distinguirmos as causas hipergonadotrópicas (aumento do FSH) das hipogonadotrópicas (diminuição do FSH).

Dosagens elevadas de FSH (> 20 mUI/ml) indicam que há integridade do eixo hipotálamo-hipofisário e não está ocorrendo produção adequada dos hormônios ovarianos. Este fenômeno representa o **hipogonadismo hipergonadotrófico**. Dosagens baixas de FSH indicam que não está ocorrendo produção ovariana por ausência de estímulo central, caracterizando o **hipogonadismo hipogonadotrófico**. Assim, as causas ovarianas, como a menopausa e a falência ovariana precoce, cursam com níveis elevados de FSH, enquanto as disfunções hipotalâmicas e hipofisárias apresentam valores normais ou baixos de gonadotrofinas.

Vale lembrar que a administração de hormônios exógenos durante o teste do estrogênio altera a produção de gonadotrofinas. Assim, deve haver um intervalo de pelo menos duas semanas entre esse teste e a dosagem plasmática do FSH.

Níveis normais ou diminuídos de gonadotrofinas justificam o rastreamento de tumores do SNC através de exames de imagem. O método de imagem de eleição atualmente é a ressonância magnética. Na impossibilidade de sua realização, está indicada a tomografia computadorizada. O raio X de sela túrcica só deve ser solicitado na indisponibilidade da RM ou TC.

A indicação rotineira desses métodos de imagem no início da investigação da amenorreia deve ser desestimulada, pois conduz ao achado problemático de incidentalomas hipofisários. Estima-se que aproximadamente 10% da população geral apresente microadenoma hipofisário não funcional, sem repercussões clínicas a curto ou longo prazo.

DOSAGEM PLASMÁTICA DE FSH

- < 5 U/L → causa hipotalâmica ou hipofisária
- > 20 U/L → causa ovariana

Além dos tumores hipofisários e hipotalâmicos, a anorexia nervosa também pode cursar com níveis pré-púberes de gonadotrofinas.

Outras causas de aumento dos níveis de gonadotrofinas correspondem aos tumores produtores de gonadotrofinas, como a neoplasia maligna de pulmão.

IMPORTANTE

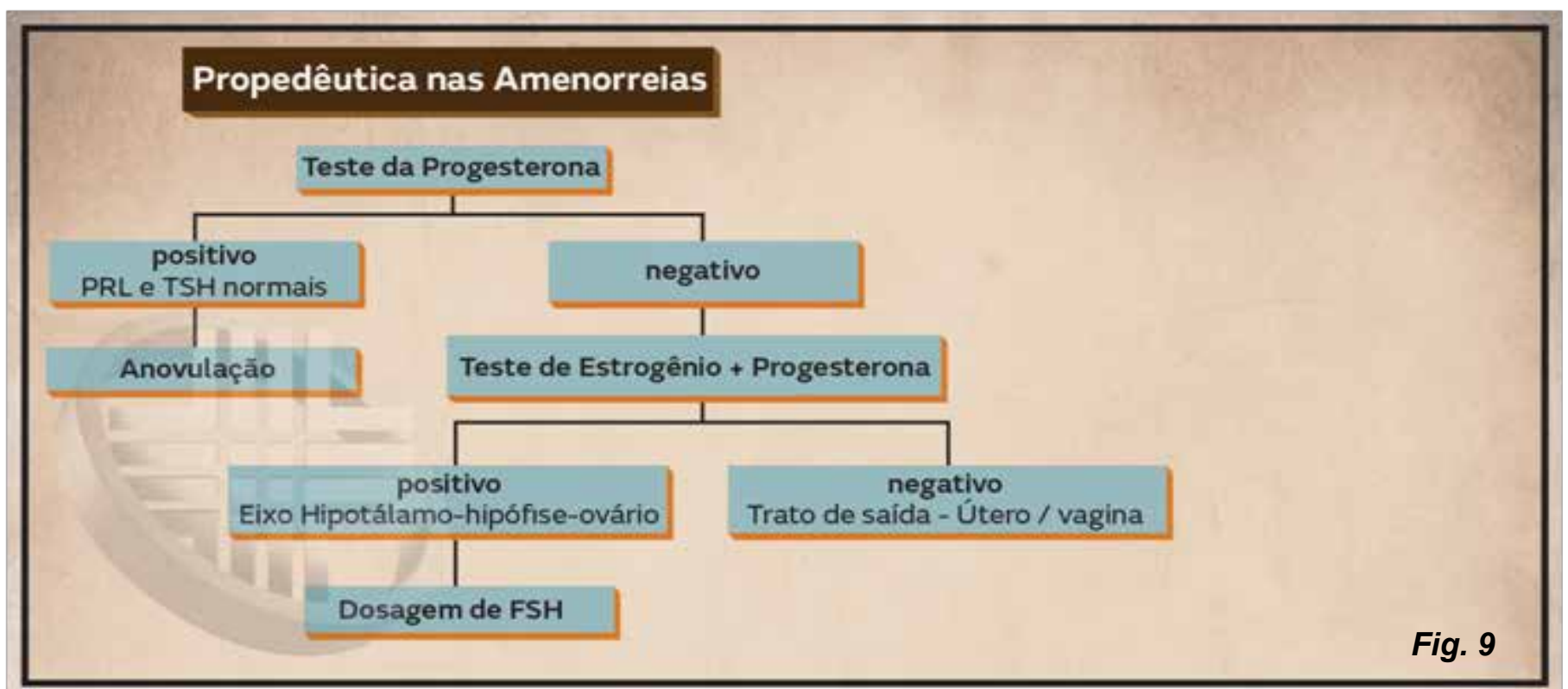
- Os valores normais do FSH e LH situam-se, para uma mulher normal adulta, entre cinco e 20 UI/L, com o pico ovulatório aproximadamente duas vezes superior ao valor basal para o FSH e três vezes superior para o LH.
- Os valores são inferiores a 5UI/L nos estados hipogonadotróficos (pré-puberal, disfunções hipofisárias e hipotalâmicas).
- Níveis de FSH maiores que 20 UI/L e de LH maiores que 40 UI/L indicam estados hipergonadotróficos (falência ovariana).

TESTE DO GnRH

A administração de GnRH exógeno pode ser utilizada nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico para determinar a origem da disfunção, se hipotalâmica ou hipofisária. Coleta-se uma amostra de sangue para avaliação basal dos níveis de LH e FSH e administra-se 100 mg de GnRH por via intravenosa, com posterior avaliação dos níveis de LH e FSH. O teste é considerado positivo quando há aumento dos níveis de LH e/ou FSH de no mínimo 200% em relação aos valores basais, sugerindo um defeito hipotalâmico. Em mulheres que não responderam ao teste, é recomendável a repe-

tição do teste após quatro a sete dias, pois pode ocorrer uma dessensibilização da glândula por hipotrofia funcional, devido ao longo tempo sem estimulação.

Após a investigação resumida das amenorreias (**FIGURA 9**), os exames subsequentes deverão seguir o provável diagnóstico etiológico, discutido no tópico a seguir.



ETIOLOGIA DAS AMENORREIAS

AMENORREIAS HIPOTALÂMICAS

A secreção pulsátil de GnRH é modulada por interações com neurotransmissores e esteroides gonadais periféricos. Opioides endógenos, hormônios de liberação de Corticotrofina (CRH), melatonina e Ácido Gama-Aminobutírico (GABA) inibem a liberação de GnRH, enquanto as catecolaminas, a acetilcolina e o Peptídeo Intestinal Vasoativo (VIP) estimulam pulsos de GnRH. A dopamina e a serotonina possuem efeitos variáveis.

A supressão do GnRH pode derivar de fatores psíquicos, neurogênicos ou iatrogênicos (uso de drogas). A doença crônica, a desnutrição, o estresse, os distúrbios psiquiátricos e o exercício inibem os pulsos de GnRH e, por esse motivo, alteram o ciclo menstrual. Outros sistemas hormonais que produzem quantidades excessivas ou insuficientes de hormônios podem causar *feedback* anormal e afetar a secreção de GnRH. Na hiperprolactinemia, na doença de Cushing (excesso de ACTH) e na acromegalia (excesso de GH) são secretados hormônios hipofisários em excesso que inibem a secreção de GnRH. Quando a diminuição da pulsatilidade do GnRH é significativa, ocorre amenorreia. Em alterações menos acentuadas da pulsatilidade, pode ocorrer anovulação. Vale lembrar que até mesmo pequenos defeitos da pulsatilidade podem resultar em insuficiência lútea.

A maioria das amenorreias secundárias possui origem hipotalâmica. Decorrem da deficiência da secreção pulsátil de GnRH por várias desordens do SNC. Representam, juntamente com as causas hipofisárias, o chamado hipogonadismo hipogonadotrófico. O diagnóstico de amenorreia hipotalâmica depende da exclusão de lesões hipofisárias.

Quando não se identifica nenhuma causa óbvia de amenorreia hipotalâmica, o quadro geral-

mente é atribuído a um aumento do CRH (hormônio liberador da corticotropina), que desencadeia aumento da secreção opioide, que por sua vez diminui a secreção de GnRH. Tal redução também pode ser decorrente do aumento da dopamina.

Tab. 14

CAUSAS DE AMENORREIAS HIPOTALÂMICAS

- **PSICOGÊNICA**
 - Estados de grande tensão
 - Pseudociese
 - Distúrbios alimentares
 - Exercício físico
- **NEUROGÊNICA**
 - Sind. Kallman
 - Sind. Lawrence-Moon-Biedl
 - Sind. Morgani-Stewart-Morel
 - Sind. Froechilich
- **IATROGÊNICA**
 - Anticoncepcionais hormonais
 - Hormônios em altas doses
 - Drogas (*metoclopramida, metildopa, sulpiride, reserpina, clorpromazina*)
- **TUMORES**
- **ATRASSO CONSTITUCIONAL DA PUBERDADE**

A amenorreia hipotalâmica inclui alguns achados, a saber: níveis normais de prolactina, radiografia de sela túrcica normal; falha da terapia de supressão, quando se empregou apenas a progesterona; resposta normal ao estímulo sequencial de estrogênio e progesterona.

Dessa maneira, podemos observar amenorreia hipotalâmica em diversas situações (**Tabela 14**).

ESTADOS DE GRANDE TENSÃO

É notório que mulheres sob situações de estresse podem apresentar amenorreia. O estresse,

uma forma de psiquismo acentuado, acarreta alterações cortico-hipotalâmicas que se manifestam por distúrbios no mecanismo de retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, culminando com a amenorreia. O mecanismo exato que o estresse provoca para desregular a liberação do GnRH não é bem conhecido. Parece que há uma maior produção de CRH (hormônio liberador de corticotrofina), opioides endógenos, vasopressina e GABA.

PSEUDOCIESE

Nesta entidade, o medo e o anseio demasiado de gestar podem levar mulheres com alto grau de neurose à amenorreia.

DISTÚRBIOS ALIMENTARES

A bulimia e a anorexia nervosa podem ser responsáveis por amenorreia. A etiologia da supressão do GnRH nos distúrbios alimentares é atribuída a alterações psíquicas, não se devendo à desnutrição em si. A amenorreia pode, então, anteceder os outros sintomas. Os sintomas relacionados à anorexia traduzem a disfunção de diversos mecanismos de regulação hipotalâmica, tais como temperatura, sono, secreção endócrina e equilíbrio autonômico.

EXERCÍCIOS FÍSICOS

A rotina de atividade física extenuante pode induzir irregularidade menstrual, amenorreia secundária ou primária (atraso na menarca de até três anos). É mais comum em mulheres dedicadas a um treinamento exaustivo, como por exemplo, maratonistas, triatletas e bailarinas. Tais mulheres frequentemente apresentam níveis de gonadotrofinas e hormônios tireoidianos diminuídos e níveis elevados de prolactina, GH, testosterona, ACTH, esteroides adrenais e endorfinas. A etiologia da supressão do GnRH, neste caso, é multifatorial:

- *Alterações de neurotransmissores*: estas alterações interferem na produção de gonadotrofinas por defeitos de receptividade em nível central e impõem uma mudança no padrão de liberação do GnRH, o que provoca amenorreia.
- *Peso crítico* (percentual de gordura corporal muito diminuído): sabe-se que há um limiar mínimo de gordura corporal necessária para o surgimento da menarca e para a manutenção das menstruações, o que parece ser de 17% para a menarca e de 22% para um ciclo regular. Qualquer perda de peso pode provocar parada das menstruações, como o provocado por dietas ou exercícios.
- *Gasto energético*: atualmente há a teoria do *deficit* energético relativo, ou seja, se houver mais necessidade de energia, como no exercício, ou menor ganho de energia, como em restrições alimentares, o organismo irá poupar a energia que despenderia para manter ciclos menstruais e a paciente entra em anovulação.

- *Estresse e liberação de endorfinas*.

Um modelo simplificado para o desenvolvimento de amenorreia em mulheres com transtornos alimentares, estresse intenso ou exercícios rigorosos está disponível na seção bônus de nosso site.

ATRASO CONSTITUCIONAL DA PUBERDADE

Manifesta-se por hipogonadismo hipogonadotrófico. Apesar de frequente em meninos, não é causa muito frequente de amenorreia em meninas. Aparece num padrão autossômico dominante entre famílias. Os níveis de GnRH são funcionalmente deficientes em relação à idade cronológica e estão associados a um retardo no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (puberdade tardia). A amenorreia é primária. O diagnóstico depende da exclusão de outras causas de puberdade tardia e da documentação de um desenvolvimento sexual normal com o decorrer do acompanhamento. A anamnese e o exame físico devem ser minuciosos, em busca de estigmas da síndrome de Turner, disgenesia gonadal, hipotireoidismo, hipopituitarismo e doenças crônicas. O exame radiológico para avaliação da idade óssea, RX e RM do crânio (o craniofaringioma é o tumor mais associado com puberdade tardia) e as dosagens de gonadotrofinas, prolactina, esteroides (gonadais e adrenais) e hormônios tireoidianos são indispensáveis para elucidação diagnóstica.

Nos casos de atraso constitucional, a maturação sexual não é proporcional à idade cronológica, mas sim à maturação óssea, que nestes casos também é mais demorada.

Vale lembrar que o atraso constitucional é a causa mais comum de puberdade tardia.

NEUROPATIAS

A amenorreia hipotalâmica também pode se apresentar como parte do quadro clínico de algumas raras neuropatias:

- *Síndrome de Kallman*: é a mais conhecida das neuropatias determinantes de amenorreia hipotalâmica. Pode ocorrer esporadicamente ou em padrão familiar. Está presente em cerca de 50% dos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico sem causa aparente que cursam com amenorreia primária.

A causa desta síndrome é uma falha na migração das células neuronais olfatórias e das células produtoras de GnRH (derivadas dos placoides olfativos) do epitélio nasal da placa cribiforme do nariz até a área pré-óptica e hipotalâmica durante a embriogênese. **A patogênese da síndrome de Kallmann é encontrada com mais detalhes na seção bônus de nosso site.**

Foi inicialmente descrita em homens. Consiste na **tríade** de **anosmia** (agenesia do bulbo olfatório) ou **hiposmia**, **hipogonadismo hipogonadotrófico** e **cegueira para cores**.

Na mulher, caracteriza-se por amenorreia primária por secreção deficiente de GnRH, infantilismo sexual e anosmia ou hiposmia. Ao exame físico, apresentam infantilismo sexual e biotipo eunucoide, embora possa haver algum grau de desenvolvimento mamário. Os ovários são pequenos, com folículos pouco desenvolvidos e os níveis de gonadotrofinas são baixos. Essas pacientes respondem de forma excelente à administração pulsátil de GnRH exógeno, sendo este o tratamento de primeira escolha. Caso não haja desejo de gravidez, pode se optar por uma reposição com estrogênios e progestógenos exógenos.

Outros defeitos associados podem incluir fenda labial e palatina, ataxia cerebelar, surdez neurossensorial, agenesia renal unilateral (40% dos casos), alterações no centro da sede e distúrbios na secreção de vasopressina. O cariótipo é normal.

• *Síndrome de Lawrence-Moon-Biedl*: é hereditária e caracterizada por amenorreia primária, retardo mental, obesidade, baixa estatura, polidactilia e braquidactilia.

• *Síndrome de Morgani-Stewart-Morel*: é também hereditária. Define-se como amenorreia primária, hirsutismo e hiperosteose congênita interna do frontal (alargamento da camada externa do osso).

• *Síndrome de Froehlich*: caracteriza-se por hipogonadismo hipotalâmico e obesidade, com deposição típica de gordura nas mamas, monte de Vênus e cintura.

AMENORREIA PÓS-PÍLULA

Os anticoncepcionais hormonais, combinados ou não, em altas doses, são capazes de levar à amenorreia, mediante um mecanismo de *feedback* negativo com os neuro-hormônios. A amenorreia “pós-pílula” pode persistir por até seis meses após a suspensão do anticoncepcional combinado ou 12 meses após a última aplicação intramuscular do acetato de medroxiprogesterona. Uma inibição contínua do eixo corresponde a uma das teorias utilizadas para tentar esclarecer sua ocorrência.

DROGAS

Androgênios, tranquilizantes e outras substâncias são capazes de, por mecanismo de *feedback* negativo com os neuro-hormônios, levar à amenorreia. Outras drogas podem levar à amenorreia através do aumento dos níveis de prolactina, causando também galactorreia. É o caso da metoclopramida, metildopa, sulpiride e outras já mencionadas.

TUMORES

Os tumores hipotalâmicos como os craniofaringiomas (mais comuns), os germinomas, os gra-

nulomas tuberculares ou sarcoides e os cistos dermóides podem alterar a produção de GnRH e levar ao hipogonadismo hipogonadotrófico, embora também possam provocar aumento da secreção de gonadotrofinas.

AMENORREIAS HIPOFISÁRIAS

O hipopituitarismo representa a minoria das amenorreias secundárias. Tumores (os mesmos tipos histológicos referidos para o hipotálamo), infartos, lesões infiltrativas ou granulomatosas, ablações cirúrgicas ou radioterapia e hiperprolactinemia podem determinar esta entidade (**Tabela 15**).

Tab. 15

CAUSAS DE AMENORREIAS HIPOFISÁRIAS

- **TUMORES**
 - Adenoma hipofisário
 - Macro*
 - Micro (< 1 cm)*
 - Não funcionante*
 - Secretor (PRL, TSH, ACTH, GH)*
 - Outros
 - Craniofaringioma, meningioma, Glioma, metástases*
- **DOENÇAS DEGENERATIVAS OU INFLAMATÓRIAS**
- **SÍNDROME DE SHEEHAN**
- **SÍNDROME DE SIMMONDS**
- **SÍNDROME DA SELA VAZIA**

TUMORES

Deve-se prestar atenção especial às causas tumorais. Apesar de geralmente benignos, são os mais frequentes causadores da amenorreia de origem hipofisária, pela sua expansão, compressão do quiasma óptico ou alterações endócrinas. Normalmente crescem para cima, já que a hipófise está contida na estrutura óssea da sela túrcica. Desencadeiam sintomas pela secreção exagerada de determinados hormônios ou pela redução desta secreção, por compressão local ou inibição direta. Podem acarretar amenorreia primária ou secundária de acordo com a época de seu surgimento. Conforme a produção endócrina das células tumorais, os tumores também podem apresentar acromegalia (secreção de GH), doença de Cushing (secreção de ACTH) ou hipertireoidismo secundário (mais raro).

O adenoma hipofisário é a causa tumoral mais frequente de amenorreia. O prolactinoma é o mais comum, representando 50% dos adenomas hipofisários, o qual já foi abordado na seção sobre investigação da hiperprolactinemia.

Os outros adenomas funcionantes de hipófise, produtores de GH, ACTH e TSH, possuem indicação cirúrgica. Os adenomas não funcionantes da hipófise são comumente achados incidentais (incidentalomas). O aprimoramento da resolução dos métodos de imagem tornou mais frequente o achado destes tumores, fato que frequentemente confunde os médicos. Em casos

assintomáticos e dimensões tumorais menores que um centímetro, a conduta pode ser expectante norteada apenas pelo acompanhamento clínico. Nestes casos, a amenorreia advém por redução da síntese de GnRH pelo efeito compressivo. É imprescindível a vigilância aos sintomas compressivos do quiasma óptico, pesquisando-se, de rotina, as alterações visuais.

A **Tabela 16**, na página seguinte, resume as características clínicas dos adenomas hipofisários.

DOENÇAS DEGENERATIVAS OU INFLAMATÓRIAS

Meningite, encefalite, esclerose múltipla ou alterações isquêmicas, quando comprometem a hipófise, podem acarretar sua disfunção e, conseqüentemente, produzir amenorreia.

SÍNDROME DE SHEEHAN

A síndrome de Sheehan resulta da necrose hipofisária secundária à isquemia local, que pode ocorrer em hemorragias com instabilidade hemodinâmica no parto. É necessária uma destruição de 98% da glândula para que ocorra hipofunção acentuada. Clinicamente, se expressa semanas a meses após o parto, como pan-hipopituitarismo ou apenas destruição seletiva de determinados setores, sendo o gonadotrófico o

mais frequentemente acometido. Neste caso, ocorre a amenorreia secundária associada à ausência de lactação. Assim, a síndrome de Sheehan define a insuficiência pituitária por hipóxia, em função do espasmo das artérias pituitárias no choque hipovolêmico no parto.

SÍNDROME DE SIMMONDS

Foi relatada previamente à síndrome de Sheehan e apresenta a mesma etiologia. No entanto, não possui relação com o parto. Corresponde a uma desordem da hipófise que decorre de um trauma, de lesões vasculares ou de tumores que resultam em um quadro de pan-hipopituitarismo. Por esta razão, verifica-se perda de função tireoidiana e dos ovários, com conseqüente envelhecimento prematuro, redução do metabolismo e sintomas psíquicos. Outros sintomas que podem acompanhar esta condição incluem perda de peso, perda de pelos, redução da resistência às infecções, entre outros.

SÍNDROME DA SELA VAZIA

Corresponde a um defeito congênito no qual a hipófise está deslocada para o espaço subaracnoideo em função da ausência de diafragma selar. Normalmente não apresenta maiores conseqüências.

Tab. 16

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

Origem Celular dos Adenomas	Produto Hormonal	Síndrome Clínica	Efeitos Reprodutivos	Testes	Resultados típicos	Tratamento
Lactotrofos	PRL	Hipogonadismo, galactorreia	Rompimento da pulsatilidade do GnRH	Dosagem da PRL sérica	Elevados	Excisão cirúrgica; agonista da dopamina
Gonadotrofos	FSH, LH, subunidades	Silenciosa ou hipogonadismo; menos comumente, excesso de gonadotrofina ou pan-hipopituitarismo	Rompimento da pulsatilidade do GnRH	Subunidade α da gonadotrofina coriônica	Elevados	Excisão cirúrgica
Somatotrofos	GH	Acromegalia ou gigantismo, irregularidade menstrual	Rompimento da pulsatilidade do GnRH, esteroidogênese ovariana, síntese do receptor de LH e secreção de inibina	Dosagem de IGF-I, teste de supressão de glicose 100 g	Elevados; Sem supressão do GH	Excisão cirúrgica; agonistas da somatostatina: octreotida ou lanreotida
Corticotrofos	ACTH	Síndrome de Cushing, amenorreia	Rompimento da pulsatilidade do GnRH	Coleta de urina de 24 horas com dosagem do cortisol livre Teste de estimulação do CRH BIPSS	Níveis elevados de ACTH sérico e de cortisol urinário Níveis elevados de ACTH sérico e de cortisol Níveis de ACTH na amostra de BIPSS mais elevados que no soro	Excisão cirúrgica; o cetoconazol abranda a esteroidogênese suprarrenal
Tireotrofos	TSH	Tireotoxicose, anormalidades menstruais	Aumenta a SHBG; aumenta a conversão de androgênios em estrogênios	Dosagens de TSH sérico, T ₃ e T ₄	Todos elevados	Excisão cirúrgica; uso pré-operatório de PTU ou tapazol para normalizar os níveis da tireoide; betabloqueadores para controlar a taquicardia associada

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; BIPSS = amostra bilateral do seio petroso inferior; CRH = hormônio liberador da corticotrofina; FSH = hormônio folículo-estimulante; GH = hormônio do crescimento; GnRH = hormônio liberador da gonadotrofina; IGF = fator de crescimento semelhante à insulina; LH = hormônio luteinizante; PRL = prolactina; PTU = propiltiouracil; SHBG = globulina de ligação ao hormônio sexual; TSH = hormônio estimulante da tireoide; T₃ = tri-iodotironina; T₄ = tiroxina.

AMENORREIAS GONADAIS

O desenvolvimento embriológico anormal dos ovários acarreta a disgenesia ou agenesia

gonádica. Resistência à ação das gonadotrofinas, falência ovariana precoce, alterações genotípicas, tumores e iatrogenias representam outras causas de amenorreia gonadal (**Tabela 17**).

Nestes casos, a produção ovariana de estrogênios é insuficiente ou ausente para a ocorrência da ovulação e da estimulação endometrial, mesmo com uma produção hipofisária adequada de gonadotrofinas. Assim, não ocorre o *feedback* negativo, culminando com a elevação das gonadotrofinas e caracterizando o hipogonadismo hipergonadotrófico.

Na pré-puberdade, o hipoestrogenismo é responsável pela ausência ou hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (pelos pubianos e axilares, desenvolvimento das mamas) e amenorreia primária. A resposta dos pelos ao estímulo androgênico é sinérgica com o estrogênio.

Tab. 17

CAUSAS DE AMENORREIAS GONADAIS

- DISGENESIA GONÁDICA
- MENOPAUSA PRECOCE
- SÍNDROME DE SAVAGE (Ovários resistentes)
- TUMORES OVARIANOS FUNCIONANTES
- ANOVULAÇÃO CRÔNICA E SOP
- DEFICIÊNCIA DE 5 ALFA-REDUTASE
- DEFICIÊNCIA DE 17 ALFA-HIDROXILASE
- GALACTOSEMIA

ANOVULAÇÃO CRÔNICA

Este termo engloba todas as situações em que ocorrem falhas repetidas da ovulação. A disfunção anovulatória é causada por uma assincronia entre a secreção das gonadotrofinas e a produção de estrogênio, com alteração dos complexos mecanismos de *feedback* entre o hipotálamo, a hipófise e o ovário. Nestas situações, não há hipogonadismo, pois a produção estrogênica é normal.

Entretanto, há uma alteração nos mecanismos de *feedback* do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano que culmina no insucesso do processo de maturação folicular e ovulação. São inúmeras as causas de anovulação. As amenorreias hipotalâmicas, por exemplo, terminam por causar a anovulação, já que a produção de gonadotrofinas é insuficiente para que haja o estímulo ovariano (hipogonadismo hipogonadotrófico). Outras causas são tumores adrenais, tumores funcionantes ovarianos, hiperprolactinemia, hiperplasia congênita da adrenal, obesidade e hipotireoidismo, entre outras. Algumas vezes é impossível descobrir a etiologia precisa do distúrbio primário responsável pela disfunção ovulatória. No entanto, a anovulação pode ser o reflexo de uma condição subjacente, algumas vezes grave, muitas vezes tratável. Os sinais e sintomas clínicos dependem do nível de preservação da função gonadal. Podem incluir, além da amenorreia, o hirsutismo, a hiperplasia endometrial, a doença mamária, a hemorragia uterina disfuncional, a infertilidade e a síndrome dos ovários policísticos.

A síndrome dos ovários policísticos, descrita inicialmente por Stein e Leventhal, é também conhecida como anovulação hiperestrogênica hipe-

randrogênica crônica. A fisiopatologia do distúrbio original é pouco esclarecida e bastante controversa. O quadro clínico clássico se caracteriza pela irregularidade menstrual, hirsutismo, acne, obesidade central, resistência à insulina e infertilidade, que são as manifestações do desequilíbrio endógeno da produção de estrogênios e androgênios, que perpetuam a disfunção do eixo neuroendócrino. Deve estar claro que os ovários de aspecto policístico são, na verdade, uma simples consequência da anovulação, não tendo valor como sinal isolado quando observado em pacientes assintomáticas em exame ultrassonográfico de rotina. Da mesma maneira, não se justifica qualquer intervenção cirúrgica. Os micropolicísticos são decorrentes do crescimento de folículos primários estimulado pelo FSH, que não atingem a maturidade e se acumulam na região subcapsular dos ovários. Devido à importância clínica e à presença constante da síndrome em questões de concursos de residência, será feita uma análise mais detalhada em capítulo à parte.

O tratamento da anovulação, caso a paciente deseje gestar, pode ser feito com indução da ovulação com o citrato de clomifeno (primeira escolha), hMG/hCG e o GnRH. Mais informações serão encontradas na apostila Ginecologia 2 do MEDCURSO, no capítulo de “Infertilidade”. Em caso de desejo contraceptivo, podem ser empregados os anticoncepcionais orais combinados (estrogênio + progestágeno) ou o acetato de medroxiprogesterona, visando induzir a decidualização do endométrio, impedindo a progressão para hiperplasia endometrial.

DISGENESIA GONADAL

Corresponde à importante causa de amenorreia primária. É definida como a ausência de células germinativas nas gônadas, as quais ficam destituídas de atividade endócrina. **A disgenesia gonadal está na maioria dos casos associada às alterações cromossômicas, em especial à síndrome de Turner, que responde por cerca de 50% dos casos.** Desta forma, em toda paciente com amenorreia primária é essencial a realização de cariótipo. O diagnóstico definitivo da disgenesia gonadal é realizado pela biópsia das gônadas. Pode ser classificada em disgenesia gonadossomática ou disgenesia gonadal pura.

• DISGENESIA GONADOSSOMÁTICA OU SÍNDROME DE TURNER

(Síndrome de Bonnevie-Ullrich; Disgenesia Gonadal 45 X; Disgenesia Gonadal XO)

A maioria das mulheres afetadas possui cariótipo 45, XO (50%). Outras apresentam cariótipo em mosaico (25%), isto é, 45,X / 46, XX; 45,X / 46, XY.

O mais comum dos cariótipos em mosaico é o 45,X / 46, XX.

Aproximadamente 30 a 40% das mulheres com amenorreia primária apresentam ovários em fita

(disgenesia). Estes são identificados frequentemente na puberdade, quando não se evidencia o desenvolvimento adequado dos caracteres sexuais secundários (**FIGURA 10**). A genitália é feminina e pré-púbere; útero, vagina e trompas estão presentes, mas infantilizados.

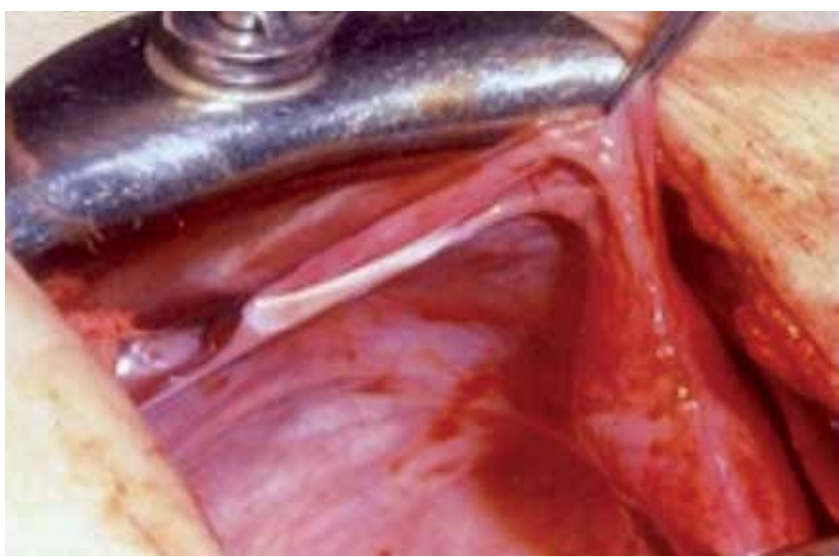


Fig. 10: Disgenesia gonadal: ovário em fita.

Várias alterações e estigmas podem ser encontrados (**Tabela 18** e **FIGURA 11 A,B,C e D**):

Algumas comorbidades podem estar associadas à síndrome de Turner, a saber: *diabetes mellitus*, distúrbios da tireoide (tireoidite de Hashimoto), hipertensão essencial e uma série de distúrbios autoimunes como a doença de Addison e o vitiligo.

A maioria das mulheres apresenta inteligência normal, entretanto muitas possuem algum *deficit* cognitivo.

Tab. 18

SINAIS CARACTERÍSTICOS EM MULHERES COM SÍNDROME DE TURNER

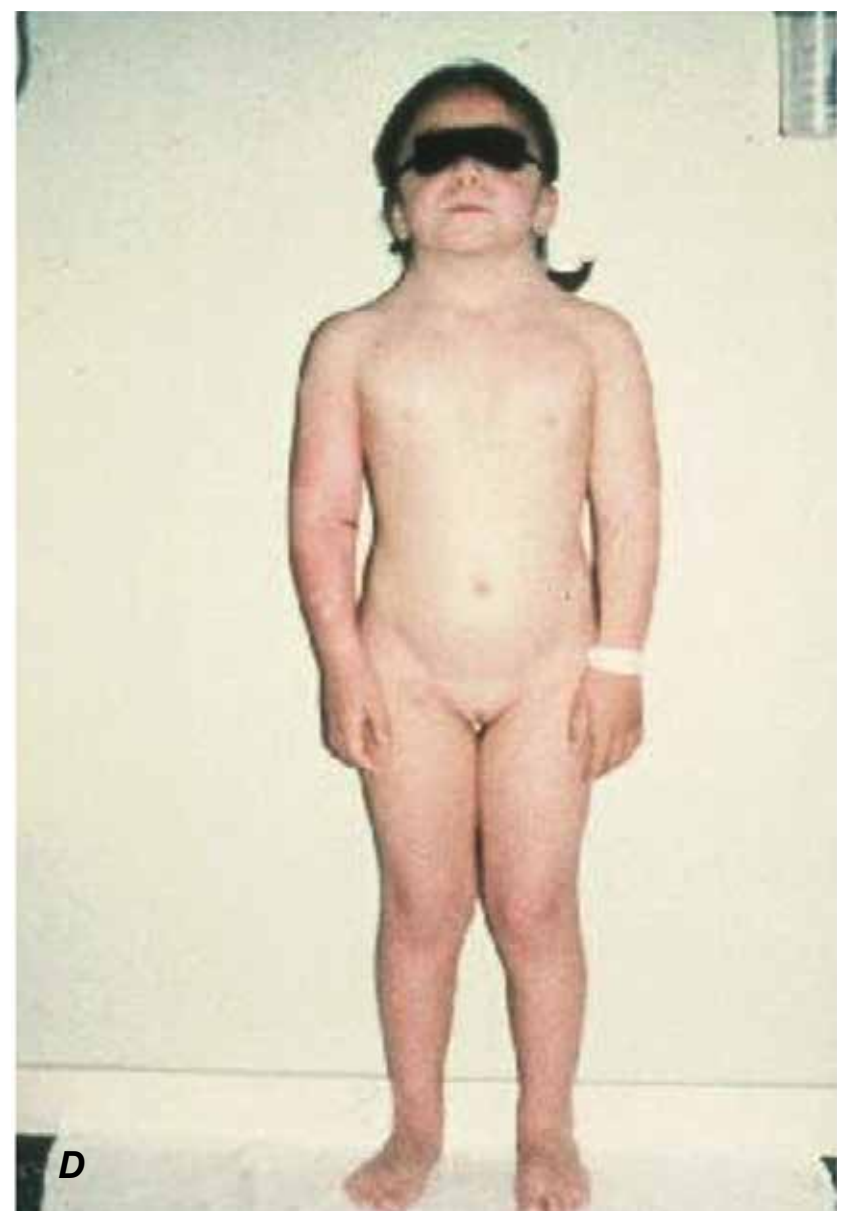
- Estatura entre 142-147 cm
- Micrognatia
- Epicanto
- Implantação baixa das orelhas
- Perda auditiva neurossensorial
- Otite média levando à disacusia de condução
- Palato arqueado em ogiva
- Pescoço alado
- Tórax quadrado, em forma de escudo
- Ausência de desenvolvimento das mamas
- Hipertelorismo mamário
- Coarctação da aorta
- Quarto metacarpo curto
- Ulna valga
- Anormalidades renais
- Distúrbios autoimunes
- Tireoidite autoimune
- Diabetes mellitus

– **TRATAMENTO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER:** as estratégias de tratamento com Hormônio do Crescimento (GH) exógeno são geralmente aceitas para aumentar a altura final na vida adulta. Ainda não é conhecida a dose de GH ideal. No entanto, doses 25% maiores de GH do que a preconizada

para a deficiência de GH demonstram segurança e efetividade. Atingida a puberdade, o tratamento padrão consistirá em estrogêniooterapia exógena.

Deve ser iniciada quando a paciente esteja psicologicamente pronta, em torno dos 12 a 13 anos de idade, e após a conclusão com o GH. O objetivo é mimetizar o crescimento puberal normal. Podem ser acrescentados progestogênicos para evitar a hiperplasia do endométrio.

Fig. 11: Alterações e estigmas da Síndrome de Turner.



● DISGENESIA GONADAL PURA

Este termo refere-se a indivíduos 46, XX ou 46, XY com fenótipo feminino que possuem gônadas em fita (ovários ou testículos). Este distúrbio pode ocorrer esporadicamente, pode ser herdado como um traço autossômico recesivo ou como um traço ligado ao X na disgenesia gonadal XY. As meninas afetadas costumam ter altura média e não possuem nenhum dos estigmas da síndrome de Turner, mas têm níveis elevados de FSH porque as gônadas em fita não produzem hormônios esteroides nem inibina. A disgenesia gonadal em indivíduos 46, XY é denominada de síndrome de Swyer. Nesta síndrome, são observados anéis fibrosos

no lugar dos testículos, os quais são incapazes de produzir testosterona ou Fator Antimülleriano (MIF), o que torna a genitália interna e externa fenotipicamente feminina. Alguns casos decorrem de mutações no gene SRY. Estes pacientes apresentam amenorreia primária, crescimento eunucoide, trompas e útero normais ou rudimentares, gônadas em fita, ausência de caracteres sexuais secundários e infantilismo genital. A remoção cirúrgica dos testículos em indivíduos com cariótipo 46, XY está indicada para evitar o desenvolvimento de neoplasias de células germinativas.

As formas 46, XX e 46, XY de disgenesia gonadal beneficiam-se de estrogênio exógeno.

Tab. 19 INVESTIGAÇÃO DE INSUFICIÊNCIA OVARIANA PREMATURA SUPOSTAMENTE CAUSADA POR DOENÇA AUTOIMUNE

Exame(s)	Órgão-alvo
T ₄ livre, TSH	Tireoide
Cálcio, fósforo, albumina	Paratireoide
ACTH	Suprarrenal
Glicemia em jejum, HbA _{1c}	Células das ilhotas pancreáticas
Hemograma	Série vermelha (anemias hemolítica ou perniciosa)
Plaquetas	Trombocitopenia idiopática

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; TSH = hormônio estimulante da tireoide; T₄ = tiroxina.

FALÊNCIA OVARIANA PRECOCE

É definida como a falência ovariana antes dos 40 anos de idade. Pode ser adquirida, resultante de irradiação pélvica, quimioterapia (ex.: uso de ciclofosfamida), processos infecciosos autoimunes, cirurgias, tumores, resistência ovariana às gonadotrofinas (síndrome de Savage) ou idiopática. Dependendo da época em que se manifesta pode determinar amenorreia primária ou secundária.

Na pré-puberdade, a deficiência estrogênica causa o hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Quando ocorre em idades mais tardias, aparecem sintomas climáticos, como fogachos e ressecamento vaginal. É considerada precoce e patológica quando ocorre antes dos 40 anos. É determinada pela aceleração do processo de destruição folicular, que acarreta ovários hipotróficos com folículos escassos. A causa é geralmente desconhecida e é atribuída a uma provável desordem genética.

A **Tabela 19** apresenta um roteiro de investigação de insuficiência ovariana prematura supostamente causada por doença imune.

Merece atenção especial o risco aumentado de osteoporose que se impõe nas pacientes com falência ovariana precoce, seja por causa co-

nhecida ou idiopática. A reposição hormonal está indicada na ausência de contraindicações.

SÍNDROME DE SAVAGE

É rara e determinada pela resistência ou ausência dos receptores ovarianos à ação das gonadotrofinas. Pode ser primária ou adquirida. Nos casos primários da síndrome, não há desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Nos casos adquiridos, o desenvolvimento é normal ou infantil dependendo da época de manifestação do quadro.

Uma vez que não ocorre produção ovariana adequada, não há o *feedback* negativo exercido pelos produtos de síntese ovariana. Por esse motivo, as gonadotrofinas estão aumentadas. É importante lembrar que nesta síndrome os folículos estão presentes, mas não amadurecem em resposta ao FSH, porque os receptores do FSH estão ausentes ou porque existe um defeito pós-receptor. O diagnóstico diferencial com a falência ovariana é realizado apenas através de biópsia ovariana. Neste caso, o estudo da lâmina revela a presença de folículos ovarianos numerosos e aparentemente normais. No entanto, a biópsia não é recomendada porque o diagnóstico de insuficiência ovariana resistente não afetará o tratamento, considerando que nas duas situações recomenda-se a terapia de reposição hormonal estroprogestínica.

TUMORES OVARIANOS COM ATIVIDADE ENDÓCRINA

Correspondem a 5% das neoplasias malignas ovarianas. Geralmente, originam-se do estroma formado a partir do cordão sexual. O arrenoblastoma é o tipo histológico mais associado à amenorreia. Corresponde a um tumor das células de Sertoli--Leydig, produtor de androgênios, que causa simultaneamente um quadro de virilização súbita. É raramente encontrado, com pico de incidência nas terceira e quarta décadas de vida.

DEFICIÊNCIA DE 5 ALFA-REDUTASE

As pacientes com este distúrbio possuem genótipo XY e, portanto, apresentam testículos. Devido ao fator de inibição mülleriano funcionando, não possuem estruturas müllerianas, porém apresentam desenvolvimento de genitália externa feminina ou ambígua. A diferenciação masculina normal do seio urogenital e da genitália externa não ocorre devido a ausência da di-hidrotestosterona, que seria convertida a partir da testosterona pela 5 alfa-redutase. Entretanto, a genitália masculina interna derivada dos ductos de Wolff está presente e normal, pois este desenvolvimento requer apenas testosterona.

Pode apresentar vários fenótipos que se correlacionam com o grau de deficiência enzimática. O mais comum é uma genitália ambígua com pênis reduzido, simulando um clitóris e meato uretral perineal, próximo à pseudovagina.

Na puberdade, a elevação da produção de testosterona irá produzir alterações no timbre da voz, ereção, libido masculina, aumento do pênis e desenvolvimento normal das mamas para o sexo masculino, o que torna o manejo extremamente difícil, na dependência do sexo de criação do indivíduo.

O diagnóstico é estabelecido pela relação testosterona/DHT, que se apresenta alta, principalmente após estimulação com hCG.

IMPORTANTE

Pacientes com deficiência de 5 alfa-redutase diferem de pacientes com insensibilidade aos androgênios pela ausência de desenvolvimento de mamas na puberdade e pelos normais. Além disso, possuem níveis baixos de gonadotrofinas em virtude dos níveis suficientes de testosterona para suprimir o desenvolvimento mamário e para permitir que os mecanismos normais de *feedback* permaneçam intactos.

DEFICIÊNCIA DE 17 ALFA-HIDROXILASE (CYP17)

É uma rara desordem de transmissão genética autossômica recessiva, que afeta as suprarrenais e gônadas. A enzima participa de diversas etapas da produção de mineralocorticoides e

esteroides sexuais. Ela catalisa a conversão da pregnenolona em 17-hidroxipregnenolona que, nas etapas finais da esteroidogênese, resultará em deidroepiandrosterona, androstenediona e testosterona, além de catalisar a transformação da progesterona em 17-hidroxiprogesterona, também resultando na produção de androstenediona. Esta deficiência enzimática acarreta baixa produção de cortisol, 17-hidroxiprogesterona e de esteroides sexuais. Devido à interrupção da esteroidogênese, não há retroação efetiva pelo cortisol, que ocasiona elevação dos Hormônios Adrenocorticotrófico (ACTH), da 11-deoxicorticosterona e corticosterona, que são hipertensivos, e da progesterona.

Uma vez que a produção de androgênios é fundamental para a produção de estrógenos, as pacientes com esta deficiência enzimática apresentam amenorreia primária e ausência de características sexuais secundárias, além de hipernatremia, hipertensão, elevação de ACTH e hipocalcemia. Os níveis diminuídos desta enzima acarretam uma diminuição do cortisol, que, por sua vez, leva a um aumento do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH). Esta enzima não é necessária para a produção de mineralocorticoides, o que resulta em produção excessiva desses hormônios com consequente retenção de sódio, perda de potássio e hipertensão.

Pode estar associada a cariótipos 46, XX ou 46, XY. Indivíduos com cariótipo 46, XY não têm útero, uma característica que os distingue de indivíduos com cariótipo 46, XX, uma vez que a produção de hormônio antimülleriano não é afetada; entretanto, o desenvolvimento de suas genitálias será comprometido pela deficiência androgênica, resultando em fenótipo feminino.

GALACTOSEMIA

É causada pela ausência funcional de galactose-1-fosfato uridiltransferase. Os metabólitos da galactose parecem ter efeitos tóxicos sobre os folículos ovarianos, causando sua destruição prematura. Também há evidências de que os portadores de heterozigotos deste distúrbio possam apresentar função ovariana insuficiente. A mudança alimentar precoce pode retardar a insuficiência ovariana.

Outros distúrbios associados ao hipogonadismo hipergonadotrófico incluem alterações estruturais do cromossomo X, irradiação dos ovários, quimioterapia, falência ovariana devida a processos infecciosos e infiltrativos. Tumores, principalmente os de pulmão, podem ser produtores de gonadotrofinas; mutações nas subunidades beta do LH e do FSH também podem levar a esse quadro.

AMENORREIAS UTEROVAGINAIS

A menstruação, ou descamação do endométrio associada ao sangue, é o evento final de um ciclo

de estímulos e respostas adequados de um eixo hipotálamo-hipófise-ovariano normofuncionante.

Para que o sangramento menstrual ocorra de forma cíclica e regular, além de um eixo em total integração com o meio endógeno e exógeno, é necessária a resposta proliferativa do endométrio ao estímulo estrogênico, sua oposição pela progesterona na segunda fase do ciclo transformando-se em secretor e, por fim, um trajeto de saída pérvio.

As causas de amenorreia uterovaginais podem ser decorrentes da falha da resposta endometrial e de malformações uterinas ou do trajeto de saída, por agenesia ou simples obstrução (**Tabela 20**).

Analisaremos as alterações uterinas e do trato de saída do fluxo menstrual que podem ser causas de amenorreia. Tais alterações podem ser ou não secundárias a um distúrbio nos mecanismos de diferenciação sexual.

Tab. 20

ANOMALIAS UTEROVAGINAIS
• MALFORMAÇÕES MÜLLERIANAS
• INSENSIBILIDADE COMPLETA AOS ANDROGÊNIOS (SEGUNDO NOVAK E SPEROFF)
• INSENSIBILIDADE INCOMPLETA AOS ANDROGÊNIOS
• SÍNDROME DE ASHERMAN
• ATROFIA ENDOMETRIAL
• TUBERCULOSE GENITAL
• HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA
• HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA (HSRC)

A HSRC é um distúrbio autossômico recessivo. Várias enzimas do córtex adrenal necessárias para a biossíntese de cortisol podem ser afetadas, como a 21-hidroxilase, 11-beta-hidroxilase e 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase. A incapacidade de produção de enzima totalmente funcional possui os seguintes efeitos:

- Diminuição relativa da produção de cortisol.
- Aumento compensatório dos níveis de ACTH.
- Hiperplasia da zona reticular do córtex da adrenal.
- Acúmulo dos precursores da enzima afetada na corrente sanguínea.

É a principal causa de genitália ambígua em fetos femininos, respondendo por quase 50% de todos os casos. A alteração enzimática impede a produção adequada de glicocorticoides, estimulando a secreção de ACTH com consequente hiperplasia do córtex adrenal e aumento de andrógenos e seus precursores (progesterona e 17-OH-progesterona), o que causa virilização. Nos casos mais graves, a deficiência compromete também a produção de mineralocorticoides.

O cariótipo é feminino, mas o excesso de androgênios leva ao desenvolvimento de genitália ambígua (**FIGURA 12**). O fenótipo dependerá do período em que se iniciou a exposição fetal intrauterina aos andrógenos. Quanto mais precoce, maior a probabilidade de anomalias da genitália.



A deficiência de 21-hidroxilase é responsável por mais de 90% dos casos de HSRC. O distúrbio produz vários espectros clínicos, dependendo do grau de deficiência enzimática:

- **Forma perdedora de sal:** a HSRC perdedora de sal, forma mais grave, afeta 75% das pacientes nas quais, durante as primeiras duas semanas de vida, há uma crise hipovolêmica com perda de sal, acompanhada por hiponatremia, hipercalemia e acidose. A forma perdedora de sal resulta da síntese ineficaz da tanto de cortisol como de aldosterona. O distúrbio é comumente diagnosticado mais precocemente nas mulheres do que nos homens porque causa virilização genital (clitoromegalia, fusão labioescrotal e trajeto anormal da uretra).

- **Forma virilizante simples:** as pacientes afetadas são diagnosticadas como recém-nascidas virilizadas, podendo ocorrer em diferentes intensidades, a depender da época e grau de deficiência enzimática.

- **Forma não clássica (tardia):** a síndrome pode se manifestar de forma tardia em qualquer idade pela ocorrência de um bloqueio mais suave da enzima, levando ao aparecimento de acne, puberdade precoce, amenorreia ou oligomenorreia, clitoromegalia, infertilidade e hirsutismo, o que a torna semelhante à SOP.

A HSRC pode ser diagnosticada durante o pré-natal, o que permite intervenção médica. Deve ser rastreada em famílias com história sugestiva prévia, através da medida de 17-OHP, 21-desoxicortisol e androstenediona no líquido amniótico (androgênios precursores dos glicocorticoides). Contudo, o método ideal corresponde à realização da biópsia de vilo corial. Para pacientes afetadas ou com grande risco, deve-se fazer uso de dexametasona a partir de quatro semanas, tomando-se o cuidado de pesquisar o cariótipo para confirmação do sexo genético.

IMPORTANTE

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA (HSRC) NÃO CLÁSSICA OU TARDIA representa a deficiência parcial da 21-hidroxilase, que produz uma hiperandrogenemia mais leve, de início tardio. Algumas pacientes com defeito genético leve demonstram concentrações elevadas de 17-OHP circulante, mas não apresentam sinais ou sintomas clínicos. Os sintomas hiperandrogênicos da HSRC com início na vida adulta são leves e tipicamente se apresentam na puberdade ou depois. Caracteristicamente possui três variedades fenotípicas: síndrome dos ovários policísticos (39%); hirsutismo isolado sem oligomenorreia (39%) e hiperandrogenismo sem sintomas hiperandrogênicos (22%).

HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

O hermafroditismo verdadeiro é uma condição muito rara. Caracteriza-se pela presença de ovário e testículo separadamente, em gônadas opostas, ou mais comumente na mesma gônada (ovotéstis). O cariótipo pode ser 46 XX (70%), 46 XY ou mosaico. Um útero encontra-se quase sempre presente, mas a disposição da genitália interna varia consideravelmente, em geral de acordo com a gônada adjacente, incluindo estruturas Wolffianas e Müllerianas. Por esta razão, cerca de 2/3 menstruam, mas nunca as que apresentam genótipo XY. A genitália externa apresenta aspecto variável, o que irá depender da gônada dominante. Em geral, ela é quase sempre ambígua, mas cerca de 75% dos casos relatados foram criados como homens. Por ocasião da puberdade, mais de 80% destes indivíduos desenvolvem ginecomastia, e aproximadamente metade menstrua. Oitenta por cento dos pacientes são cromatina-positivos e o cariótipo mais frequente é 46 XX. O exame histopatológico da gônada é necessário para se estabelecer o diagnóstico. É importante salientar que uma simples biópsia não é suficiente para esclarecer o caso. É necessária uma secção no sentido longitudinal de ambas as gônadas, pois os ovotéstis geralmente apresentam uma disposição terminoterminal com uma proporção de tecido testicular para ovariano de 3:1 e, em 20% dos ovotéstis, o tecido testicular situa-se na região hilar da glândula.

Portanto, uma vez que o cariótipo encontrado pode variar consideravelmente, o diagnóstico

mais preciso será realizado pelo encontro de gônadas masculina e feminina em um mesmo indivíduo. Entretanto, este tipo de análise invasiva não é rotineiramente realizada e a realização do cariótipo pode esclarecer uma boa parte dos casos.

Em pacientes criados como mulher, o tecido gonadal testicular deve ser removido, pelo risco de malignização.

IMPORTANTE

O pseudo-hermafroditismo caracteriza-se pela discrepância pelo sexo gonádico e a genitália externa. Dependendo da gônada, pode ser masculino ou feminino. No pseudo-hermafroditismo feminino, as gônadas são ovários (XX), a genitália interna é feminina, mas a genitália externa apresenta maior ou menor grau de masculinização, em função da ação androgênica. Esta pode ser secundária à hiperplasia congênita das adrenais (responsável pela maioria dos casos – cerca de 50%) ou à ingestão de drogas com efeito androgênico pela mãe durante a gestação.

MALFORMAÇÕES DOS DUCTOS DE MÜLLER

Os ductos de Müller originam a genitália interna feminina (útero, trompas e dois terços superiores da vagina). As malformações müllerianas associadas à amenorreia podem corresponder à agenesia, à hipoplasia uterina ou a causas obstrutivas como septo vaginal transverso e a imperfuração himenal (**FIGURA 13**).

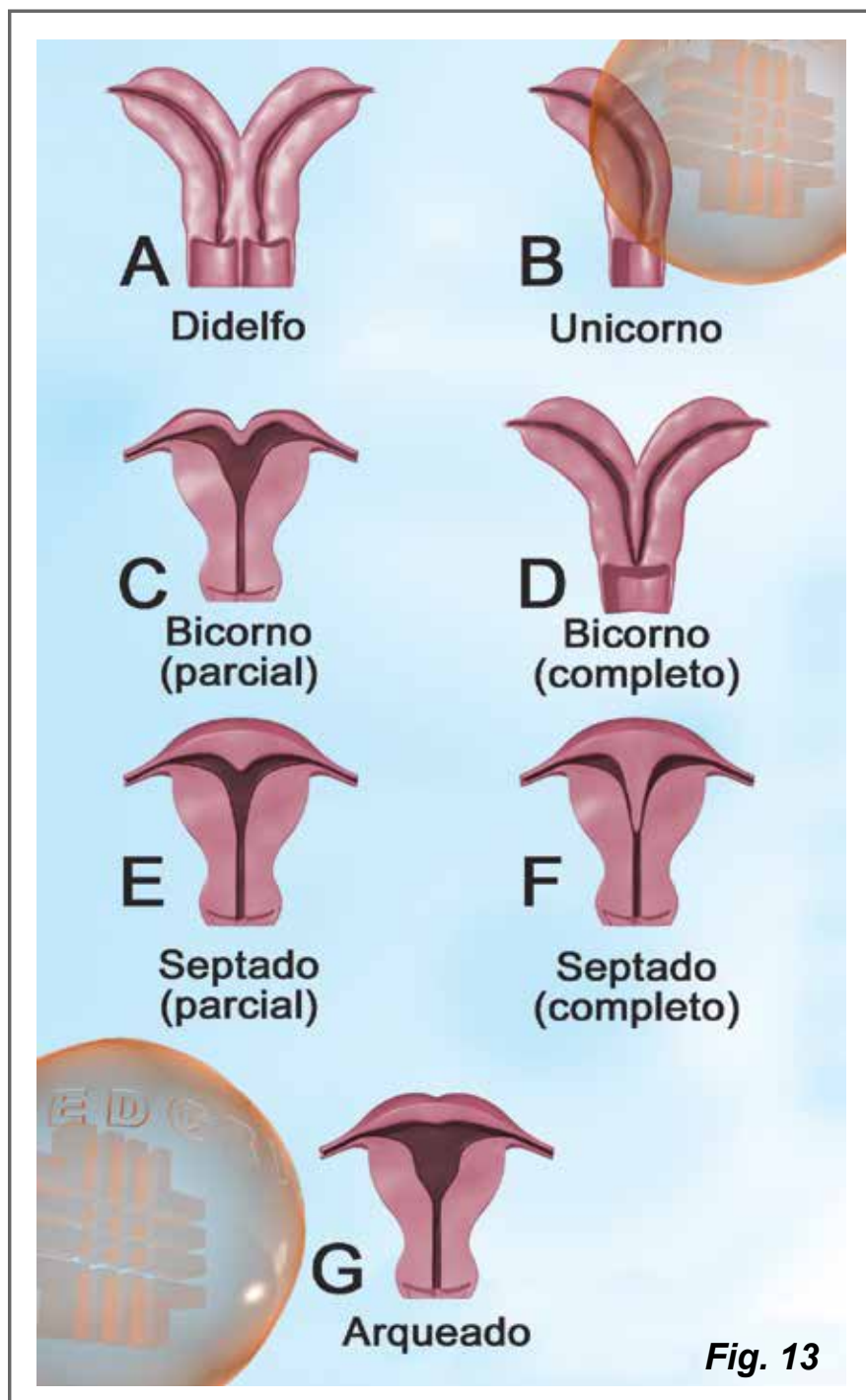
Várias malformações são possíveis por defeitos de canalização, de reabsorção ou de fusão dos ductos de Müller, que darão origem a fenótipos diferentes. Apesar de nem todas estarem relacionadas à amenorreia, faremos aqui um breve resumo das principais malformações müllerianas:

● **Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser:** Esta síndrome foi descrita inicialmente por Rokitansky, no século XIX, e correspondia a útero rudimentar sólido associado à agenesia de vagina (**FIGURA 14**). Atualmente, esta denominação inclui uma série de malformações relacionadas ao desenvolvimento e fusão dos ductos paramesonéfricos.

DIAGNÓSTICO DA HSRC

- 1- A 17-OHP* folicular basal < 200 ng/dl (ou < 2,0 ng/ml) praticamente exclui o diagnóstico; não é preciso realizar teste adicional.
- 2- A 17-OHP > 500 ng/dl estabelece o diagnóstico.
- 3- A 17-OHP basal > 200 ng/dl e < 500 ng/dl requer teste de estímulo com ACTH.
- 4- No teste de estímulo com ACTH, os níveis plasmáticos de 17-OHP são avaliados uma hora após a administração intravenosa de um bolo de 0,25 mg de ACTH. Os níveis de 17-OHP após estimulação com ACTH na hiperplasia suprarrenal com aparecimento no adulto são geralmente > 1.000 ng/dl.
- 5- Indivíduos heterozigotos (portadores) para hiperplasia adrenal e HSRC de aparecimento no adulto revelam valores de 17-OHP pós-estímulo < 1.000 ng/dl. Em muitos casos, é observada superposição com os valores observados na população normal.

* 17-OHP = 17-hidroxiprogesterona



coletor duplicado e 15% possuem rim único (FIGURA 15).



O cariótipo é feminino (46 XX). Os ovários são normais e, portanto, o desenvolvimento sexual secundário é completo. O eixo neuro-hormonal é funcional e os ciclos são geralmente ovulatórios, não ocorrendo apenas o sangramento menstrual. Sua frequência é de 1/5000 mulheres.

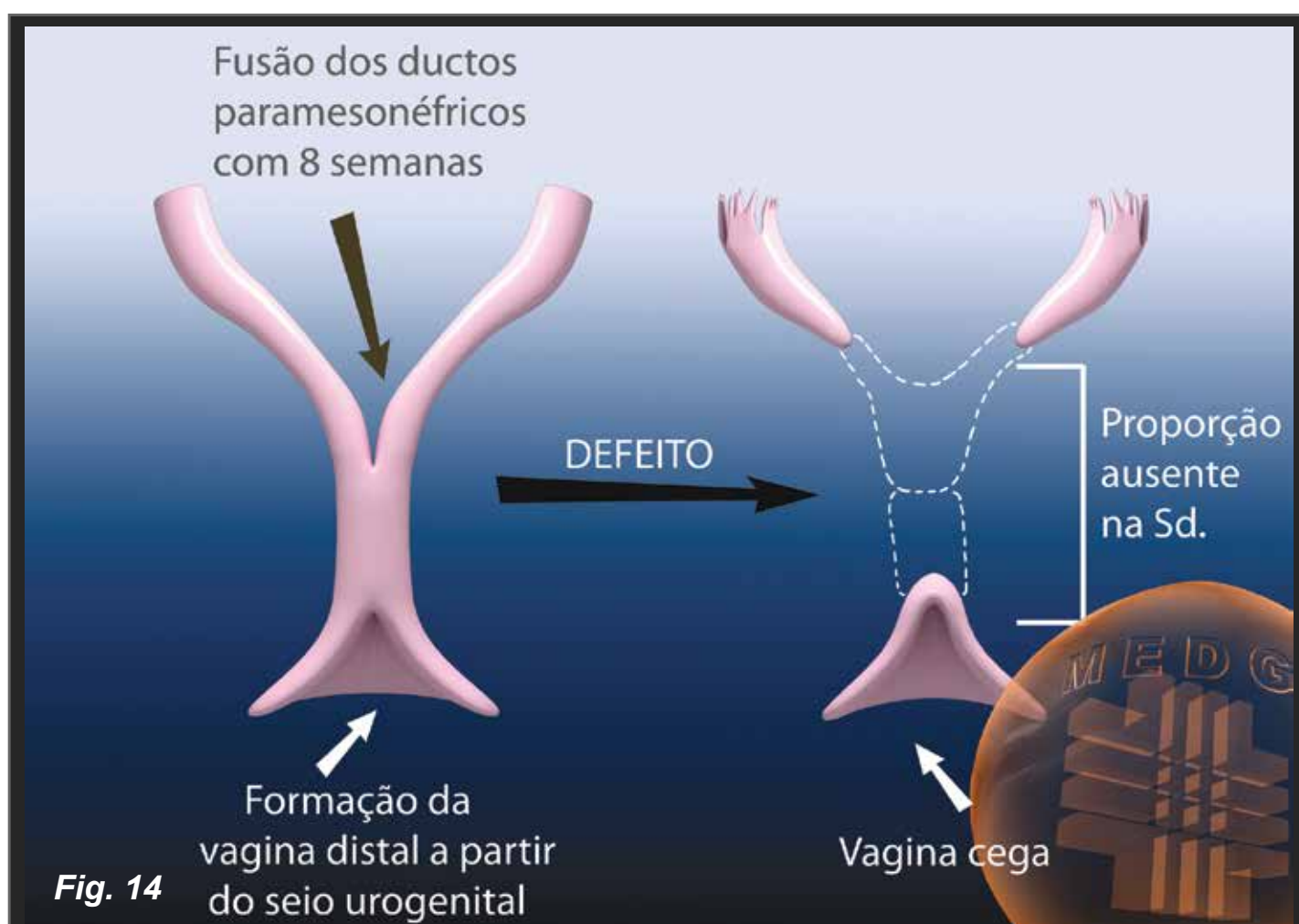
Um exame ginecológico minucioso pode revelar o diagnóstico, sendo identificada a vagina curta e em fundo cego. A associação com anomalias renais e das vias urinárias é frequente e reforça a necessidade de investigação com métodos de imagem (USG ou RM) tão logo seja feito o diagnóstico clínico.

Inclui uma diversidade de malformações: ausência ou hipoplasia uterina, da porção superior da vagina e tubas anômalas. Cerca de 5% a 12% apresentam anormalidades ósseas. As principais malformações urinárias associadas são agenesia renal, rim pélvico ou em ferradura, sendo que 40% apresentam um sistema

Pode haver também sindactilia associada. A amenorreia primária é o aspecto mais marcante. Além disso, a doença frequentemente é descoberta pelas queixas de dificuldades de relação sexual.

O tratamento consiste na confecção de uma neovagina e para isso já existem diversas técnicas, tanto por laparoscopia quanto por laparotomia, com resultados otimistas. O diagnóstico diferencial é com a síndrome de Morris.

• **Hímen imperfurado e septo vaginal transversal:** Obstruem o trajeto uterovaginal e constituem-se em causas de criptomenorreia, já que a descamação endometrial ocorre, porém o sangramento não é exteriorizado. A apresentação habitual se caracteriza por dor pélvica cíclica associada à ausência da menarca em menina com caracteres sexuais secundários presentes. O diagnóstico é clínico, com a visualização direta da malformação e, quando há sangue retido, pela presença de hematocolpo, hematométrio e até mesmo hemoperitônio.



Devemos suspeitar sempre destas entidades em adolescentes que apresentem dor pélvica cíclica sem hemorragia menstrual. O bloqueio ao fluxo menstrual pode predispor à endometriose. O diagnóstico é confirmado por ultrassonografia e o tratamento cirúrgico deve ser imediato (**FIGURA 16**).

- **Útero unicorno:** corresponde à falha de desenvolvimento de um dos ductos paramesonéfricos ou do desenvolvimento deficiente de um corno. Dessa forma, é possível encontrar o útero unicorno sem corno rudimentar, ou ainda um corno rudimentar (comunicante ou não, coberto por endométrio ou não). Esta diferenciação tem importância porque os cornos rudimentares cobertos por endométrio devem ser retirados, já que podem ser sede de gravidez ou de hematométrio.
- **Útero septado:** representa a reabsorção incompleta das paredes adjacentes dos ductos de Muller, podendo variar de uma divisão completa da cavidade até a persistência de um pequeno septo na região fúndica uterina.
- **Útero bicorno:** corresponde à fusão incompleta dos ductos de Müller. Apresenta-se como um útero com único colo, mas que pode ser apresentar com diversos graus de separação entre os dois cornos.
- **Útero didelfo:** representa a falha completa da fusão dos ductos paramesonéfricos, resultando em dois corpos e dois colos uterinos.
- **Septo vaginal longitudinal:** corresponde à fusão incompleta dos ductos paramesonéfricos na porção vaginal superior.

Em homens com deficiência de hormônio antimülleriano, é possível a persistência de ductos de Müller, assim como presença de útero e trompas que se localizam, por vezes, num saco herniário: é a “hérnia uterina”. Estes pacientes são geralmente inférteis, visto a ocorrência de anormalidades nas células de Sertoli.

Vale lembrar que o dietilestilbestrol, muito utilizado na década de 70 em gestantes para evitar abortamentos, foi responsável pela ocorrência de diversas anormalidades estruturais uterinas nas crianças do sexo feminino concebidas, como útero em T, cavidade com pequenos defeitos de

enchimento, bem como o aumento do risco de adenocarcinoma de células claras da vagina.

SÍNDROME DE MORRIS OU INSENSIBILIDADE COMPLETA AOS ANDROGÊNIOS

Representa o pseudo-hermafroditismo masculino. Era anteriormente denominada síndrome dos testículos feminilizantes. Atualmente, é também denominada **insensibilidade completa aos androgênios**.

Como a denominação atual sugere, decorre da insensibilidade periférica aos androgênios em indivíduo com genótipo 46 XY. Em outras palavras, genotipicamente são homens (XY), mas têm um defeito que impede a função normal do receptor androgênico, levando ao desenvolvimento do fenótipo feminino. Por esse motivo, tais pacientes desenvolvem características sexuais secundárias femininas, mas não apresentam menstruação.

Os defeitos dos genes do receptor androgênico localizado no cromossomo X incluem ausência do gene que codifica o receptor androgênico e anormalidades no domínio de ligação ao androgênio do receptor. Existem também defeitos pós-receptor.

Como se trata de paciente 46XY, os testículos estão presentes e funcionantes, o que implica na produção de hormônio antimülleriano e, portanto, não há estruturas femininas internas (müllerianas) como útero, dois terços superiores da vagina e trompas. Também não há desenvolvimento dos ductos de Wolff, visto que não há resposta à testosterona. Dessa forma, tais pacientes não apresentam genitália interna (nem feminina nem masculina).

Há testículos, e não ovários, no abdome ou em hérnias inguinais, devido à presença do cromossomo Y. As pacientes têm uma vagina em fundo cego e pelos axilares e pubianos escassos ou ausentes. Estas pacientes apresentam algum desenvolvimento mamário na puberdade; entretanto os mamilos são imaturos e as aréolas são pálidas. Não há testosterona durante o desenvolvimento para suprimir a formação de tecidos mamários. Na puberdade, a conversão de testosterona em estrogênio estimula o cres-



Fig. 16

cimento mamário. Não raro, as pacientes são altas com tendência eunucoide (braços longos com mãos e pés grandes). Não há sinais de ambiguidade sexual ou de atividade androgênica. Na puberdade, não há virilização.

Uma vez que tais pacientes são identificadas ao nascimento como meninas e criadas como tais, o tratamento, em geral, consiste na retirada dos testículos e reposição hormonal com estrogênios conjugados na dose de 0,625 mg. A retirada dos testículos é obrigatória, pela incidência aumentada de tumores malignos nessas pacientes, principalmente o disgerminoma, e deve ser realizada logo após a puberdade porque o risco de câncer até esta fase é pequeno.

diferem de acordo com o defeito no receptor, fato que permitirá uma resposta maior ou menor à testosterona.

A denominação atual que engloba todos estes fenótipos é a **Síndrome de Reifeinstein**. Múltiplos epônimos foram instituídos para caracterizar os diferentes fenótipos desta síndrome. Estes ainda são mencionados por alguns livros, tais como a síndrome de Lubs (caracteriza um testículo na região inguinal), a síndrome de Gilbert-Dreyfus e a síndrome de Rosewater, entre outros. O fenótipo inclui ambiguidade genital, com pênis de tamanhos variados, hipospádia, vagina rudimentar, desenvolvimento mamário variável e crescimento anormal de pelos.

INSENSIBILIDADE INCOMPLETA AOS ANDROGÊNIOS

Representa a variação entre um homem normal e a insensibilidade completa aos androgênios (síndrome de Morris).

Existem diversos fenótipos possíveis para insensibilidade parcial aos androgênios. Estes

Pode haver diferenciação dos ductos de Wolff, já que há alguma ação da testosterona. Alguns casos têm como único sinal indicativo o desenvolvimento de oligozoospermia severa ou azoospermia. O tratamento é complexo, já que alguns respondem a andrógenos exógenos e outros não. Além disso, a decisão do tratamento depende do sexo de criação.



ATENÇÃO

QUESTÃO CLÁSSICA DE PROVA

COMPARAÇÃO ENTRE AGENESIA MÜLLERIANA E SÍNDROME DA INSENSIBILIDADE AOS ANDROGÊNIOS

Apresentação	Agnesia mülleriana	Insensibilidade aos androgênios
Padrão de herança	Esporádica	Recessiva ligada ao X
Cariótipo	46,XX	46,XY
Desenvolvimento das mamas	Sim	Sim
Pelos axilares e pubianos	Sim	Não
Útero	Não	Não
Gônadas	Ovários	Testículos
Testosterona	Níveis femininos	Níveis masculinos
Anomalias associadas	Sim	Não

SÍNDROME DE ASHERMAN

É definida pela presença de sinéquias intrauterinas decorrentes de agressão endometrial prévia, geralmente causando amenorreia secundária. As curetagens uterinas excessivas ou repetidas, processos inflamatórios (doença inflamatória pélvica grave ou endometrite tuberculosa), substâncias cáusticas e outras cirurgias uterinas (partos laboriosos, extração manual da placenta) podem causar a síndrome, que também é causa de infertilidade.

A síndrome apresenta-se como pontos de aderências entre superfícies opostas do útero. Esta complicação decorre de traumas na camada basal com exposição da camada muscular, onde os contatos entre as paredes opostas formam traves entre si durante o processo de cicatrização. Estas traves são constituídas de endométrio nas formas leves, tecido fibromuscular nas moderadas e tecido fibroso nas formas graves. A origem da amenorreia não é obstrutiva e geralmente ocorre pela falha do crescimento endometrial. Contudo, a presença de sinéquias no nível do orifício interno pode contribuir para o processo.

Embora a ultrassonografia possa sugerir o diagnóstico, este é realizado pela histerossalpingografia (defeitos de enchimento em várias regiões do útero) e pela vídeo-histeroscopia (**FIGURA 17**), sendo esta também terapêutica, realizando a lise das aderências.

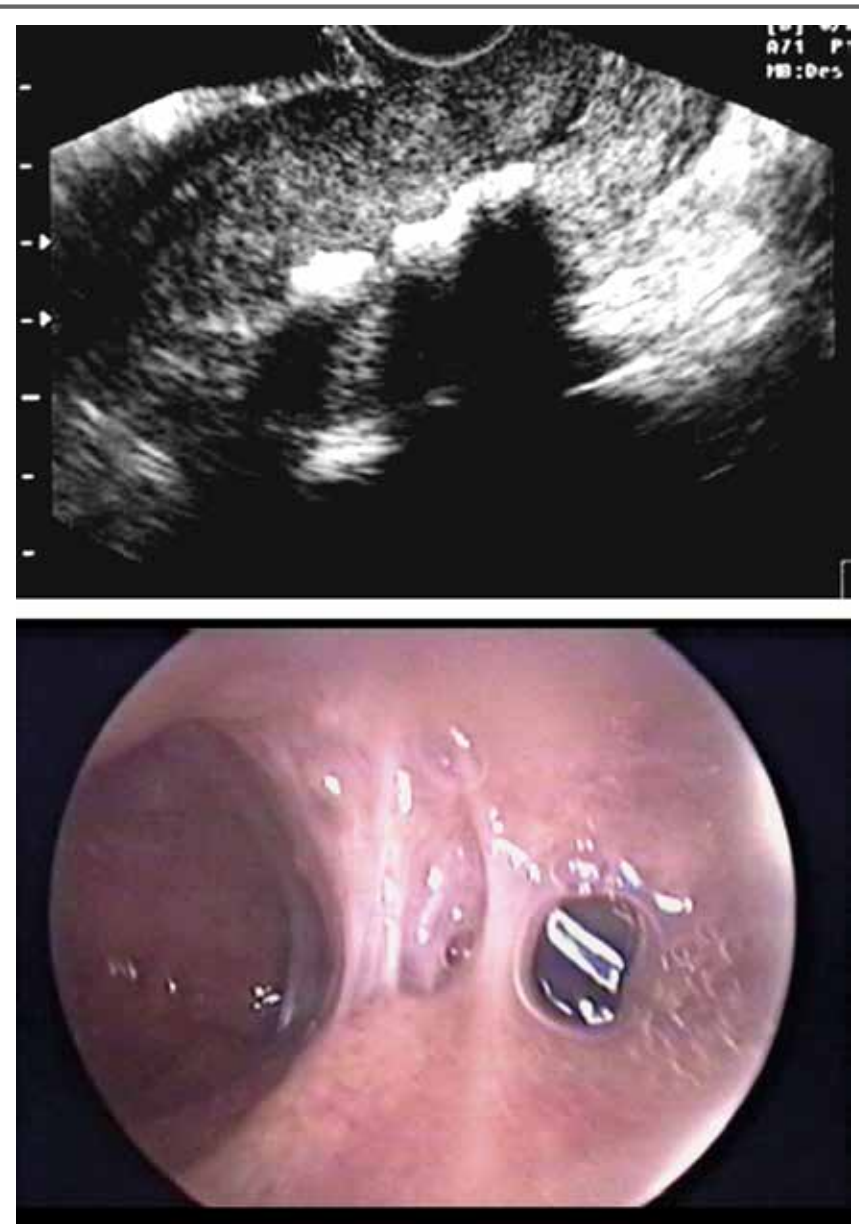


Fig. 17: Achado ultrassonográfico e histeroscópico na síndrome de Asherman.

O uso do DIU após a lise das aderências é preconizado em casos selecionados, com sinéquias extensas. Deve ser feita uma histeroscopia um mês após sua inserção para lise de aderências que porventura venham a se formar, ou ainda, pode ser deixado, no momento da lise histeroscópica, um cateter de Foley de 3 ml para evitar a formação de novas sinéquias.

ATROFIA DO ENDOMÉTRIO

Pode ser secundária ao uso de anticoncepcionais hormonais. A etiologia está possivelmente relacionada a receptores endometriais.

TUBERCULOSE GENITAL

Na Histerossalpingografia (HSG), caracteriza-se por tubas rígidas em forma de canudo ou em haste de cachimbo, em chifre (pela fibrose local), rosário (devido a estenoses) ou em bolsa de tabaco.

Pode levar à acentuada fibrose da parede vesical com diminuição da complacência, o que provoca polaciúria, noctúria e urgeincontinência.

O trato geniturinário é o local mais comum de acometimento extrapulmonar (30%). Atinge os órgãos genitais por via hematogênica ou pelo líquido peritoneal. Geralmente, trompas e útero são atingidos. Nas trompas, o acometimento costuma ser bilateral, provocando aderências que obstruem o lúmen tubário. Em 50% dos casos há acometimento do endométrio, geralmente provocando aumento do fluxo menstrual, embora 20% das pacientes desenvolvam amenorreia. O outro sintoma característico é a dor pélvica crônica associada à infertilidade.

O diagnóstico é feito pelo exame de mamas, abdome, genitália interna e externa, associada à história de contato prévio e exames que mostrem granulomas característicos, assim como a evidência de bacilos ácido-resistentes pela técnica de Ziehl-Nielsen.

Deve-se fazer radiografia de tórax, PPD, ultrassonografia transvaginal (pode mostrar massas anexiais), histeroscopia (permite a biópsia dirigida do endométrio, devendo ser feita na fase pré-menstrual pela melhor visualização dos tubérculos) e HSG. A laparoscopia é discutida em princípio, porque ao mesmo tempo em que ela permite visualizar a lesão e fazer a biópsia, ela traz um risco de perfuração intestinal.

O tratamento é medicamentoso. A cirurgia só está indicada se houver manutenção das massas anexiais durante o tratamento, ou em casos de recidiva de BK peritoneal um ano após o início do tratamento, em pacientes acima de 40 anos que não querem continuar o tratamento a longo prazo (ou que não o fazem adequadamente) ou em fístulas que não cicatrizam.

A grande sequela é a infertilidade pelo dano tubário e endometrial. Caso haja um endométrio normal e ovários com folículos saudáveis, podemos recorrer às técnicas de reprodução assistida (FIV).

AMENORREIAS CAUSADAS POR DOENÇAS SISTÊMICAS

A ausência ou irregularidade menstrual pode estar relacionada a distúrbios sistêmicos (**Tabela 21**), geralmente por interferência hipotalâmica.

Tab. 21

AMENORREIAS CAUSADAS POR DOENÇAS SISTÊMICAS

- DISTÚRBIOS DA TIREOIDE
- SÍNDROME DE CUSHING
- HIPERANDROGENISMO
- HIPERCORTISOLISMO
- HEPATOPATIAS
- *DIABETES MELLITUS* DESCOMPENSADO

DISTÚRBIOS DA TIREOIDE

Estão frequentemente relacionados às alterações da regularidade e fluxo menstruais. O hipotireoidismo, sobretudo a tireoidite de Hashimoto, é o distúrbio da tireoide mais associado à queixa de amenorreia. O aumento do TSH resulta em hiperprolactinemia, que inibe a secreção hipotalâmica de GnRH e a esteroidogênese ovariana, acarretando anovulação e

amenorreia associadas à galactorreia. O tratamento do hipotireoidismo é geralmente suficiente para restituir a regularidade menstrual.


SÍNDROME DE CUSHING, HIPERCORTISOLISMO E HIPERANDROGENISMO

São responsáveis pela alteração na retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, levando à amenorreia. O mesmo acontece nos quadros de hiperandrogenismo de origem suprarrenal como a deficiência de 21-hidroxilase, em que há desvio na esteroidogênese suprarrenal para a produção de cortisol e androgênios.

HEPATOPATIAS, *DIABETES MELLITUS* DESCOMPENSADO E OUTROS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Também podem apresentar amenorreia, que normalmente é reversível com o tratamento da doença de base.

DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

➤ A SEGUIR, APRESENTAREMOS ALGUMAS DAS DIVERGÊNCIAS ENCONTRADAS SOBRE AS AMENORREIAS. ALGUMAS DELAS JÁ FORAM EXPLORADAS NAS PROVAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA. POR ESTA RAZÃO, VALE SEMPRE A PENA CONFERIR AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DAS PROVAS DE GINECOLOGIA DOS CONCURSOS QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER. FIQUE DE  NELAS!



DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

FIQUE DE OLHO! **Teste da progesterona**

- O livro ***Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (Speroff)* (8ª edição, 2011)** descreve que o teste da progesterona é feito com uso de acetato de medroxiprogesterona entre cinco e sete dias.
- O livro ***Rotinas em Ginecologia* (6ª edição, 2011)** cita que o acetato de medroxiprogesterona deve ser administrado por sete a dez dias.
- O livro ***BEREK & NOVAK'S GYNECOLOGY* (15ª EDIÇÃO, 2012)** menciona que o teste da progesterona para avaliação do estado estrogênico é pouco útil como método de rotina, já que resultados falso-positivos e falso-negativos são comuns.

Veja que a literatura não se entende neste assunto! Aparentemente em sete dias conseguimos ter uma resposta satisfatória para o teste da progesterona.



DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

FIQUE DE OLHO! **Definição de Amenorreia Primária**

O livro ***BEREK & NOVAK'S GYNECOLOGY* (15ª EDIÇÃO, 2012)** apresenta uma nova definição para amenorreia primária: ausência de menstruação aos 13 anos de idade na ausência de desenvolvimento sexual secundário ou aos 15 anos na presença de desenvolvimento sexual secundário normal. Refere que a definição foi modificada devido à diminuição da idade média da ocorrência da menarca, de forma a manter as definições em dois desvios-padrão acima da média do desenvolvimento sexual secundário e menarca.

O **Tratado de Ginecologia da FEBRASGO (2000)** apresenta outra definição não contemplada por nenhum outro autor: ausência de menstruação em mulheres de 16 anos, sem desenvolvimento de caracteres sexuais secundários femininos ou aos 18 anos na presença de desenvol-

vimento sexual secundário feminino normal.

Outros livros mantêm a definição apresentada em nosso texto (**Ginecologia e Obstetrícia, SOGIMIG, 2007; Rotinas em Ginecologia, 2006 e 2011; Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas, 2008), Manual de Orientação da FEBRASGO (Ginecologia Endócrina, 2003).**

Fique atento às referências bibliográficas, pois apesar de ser o único a utilizar as idades de 13 e 15 anos, o Berek & Novak's é a referência de muitos concursos de residência.

Definição de Amenorreia Secundária

O **Tratado de Ginecologia – Halbe, 3ª Edição (2000)** define amenorreia secundária como a ausência de menstruações por três ciclos menstruais consecutivos ou atraso menstrual superior a 60 dias em pacientes eumenorreicas.

Esta definição não é compartilhada por outras referências, como *Berek & Novak's Gynecology* (2012), *Tratado de Ginecologia da FEBRASGO* (2000), *Rotinas em Ginecologia* (2006), *Ginecologia e Obstetrícia* (SOGIMIG, 2007), *Speroff* (2005) e *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas* (2008).

O *Manual de Orientação da FEBRASGO (Ginecologia Endócrina, 2003)* define a amenorreia secundária apenas pela ausência de menstruação no período igual ou superior a três ciclos consecutivos em mulheres que já tiveram anteriormente, pelo menos um ciclo espontâneo.

Repare que o Halbe é o único autor que utiliza 60 dias em vez de seis meses, e seu tratado já pode ser considerado uma literatura desatualizada (2000).

Portanto, vamos assumir a definição apresentada em nosso texto.

Padrão Diminuído de Sangramento Menstrual

SEGUNDO O GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS (2008):

Hipomenorreia: Intervalos regulares com fluxo reduzido.

Oligomenorreia: Intervalos maiores que 35 dias.

SEGUNDO O BEREK & NOVAK'S GYNECOLOGY (2012):

Hipomenorreia: Intervalos regulares com duração normal ou menor, com fluxo reduzido.

Oligomenorreia: Intervalos infrequentes ou irregulares, de duração variável, fluxo escasso.

SEGUNDO O ROTINAS EM GINECOLOGIA (2006):

Hipomenorreia: Fluxo escasso.

Oligomenorreia: Frequência maior que 35 dias.

A edição de 2011 não menciona a hipomenorreia e define oligomenorreia como intervalo superior a 35 dias.

OBS. 1: NÃO É PRECISO MEMORIZAR TODAS ESSAS VARIAÇÕES DE PADRÃO MENSTRUAL ANORMAL. ESCOLHA UMA PARA MEMORIZAR (DE PREFERÊNCIA DAQUELA REFERÊNCIA ADOTADA NOS CONCURSOS A QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER).

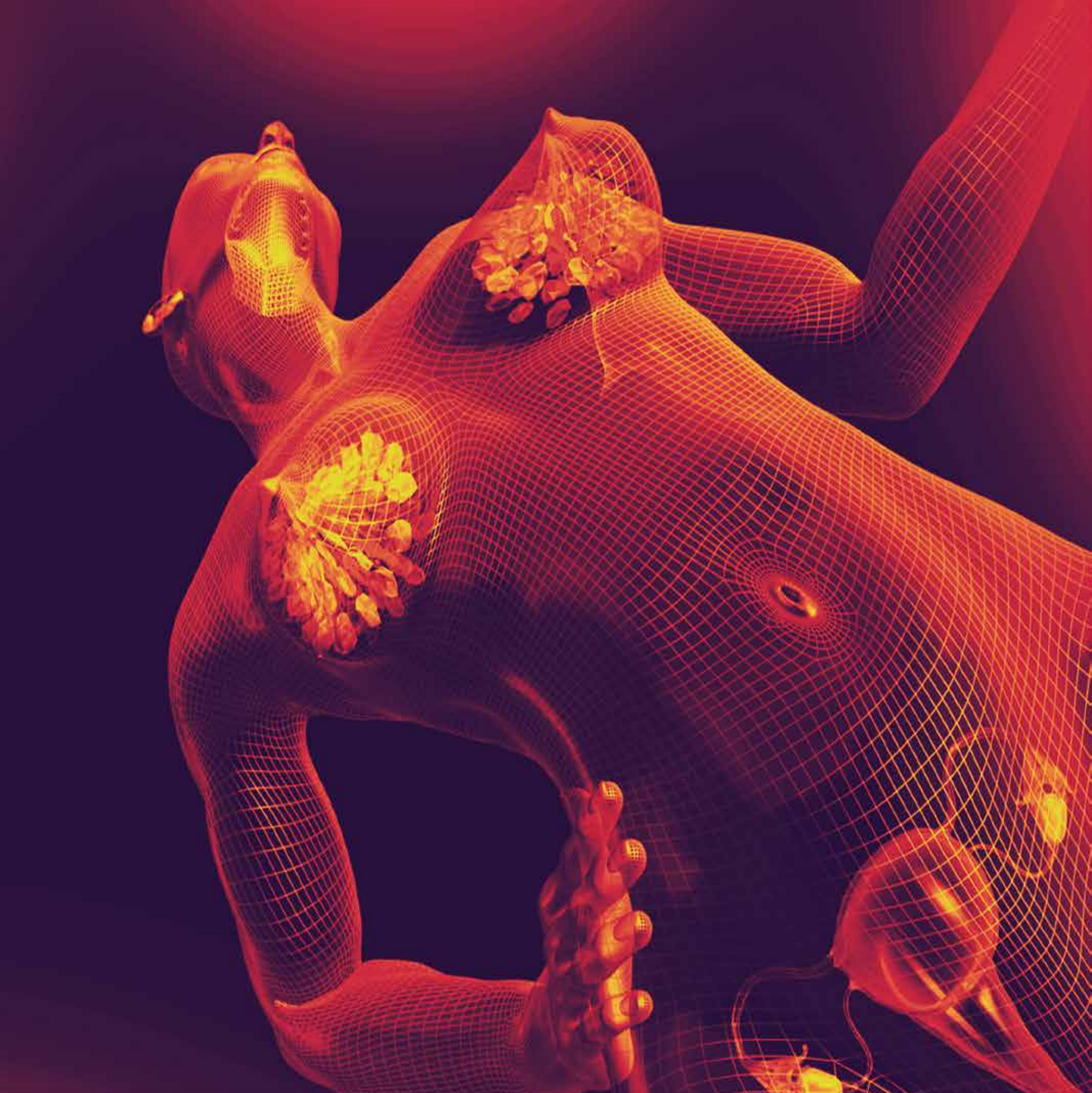
OBS. 2: FIQUE ATENTO ÀS REFERÊNCIAS DOS CONCURSOS A QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER!!!

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:

Livros Didáticos:

1. *Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO para o médico residente. 1ª ed., Manole, 2016.*
2. *Te Linde – Atlas de Cirurgia Ginecológica. 1ª ed., Revinter, 2016.*
3. *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade (Fritz and Speroff). 8ª ed., Revinter, 2015.*
4. *Terapêutica Clínica em Ginecologia (HC – FMUSP). 1ª ed., Manole, 2015.*
5. *Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP). 1ª ed., Atheneu, 2015.*
6. *Ginecologia de WILLIAMS. 2ª ed., Artmed, 2014.*
7. *Berek & Novak's Gynecology. 15ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.*
8. *Crispi et al. Tratado de Endoscopia Ginecológica – Cirurgia Minimamente Invasiva. 3ª ed. Revinter, 2012.*
9. *Hoffman et al. Williams Gynecology. 2ª ed., McGraw-Hill, 2012.*
10. *Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG, 2012.*
11. *Viana LC e Geber S. Ginecologia. 3ª ed. Medbook, 2012.*
12. *Anticoncepção, Endocrinologia e Infertilidade, 1ª ed., Coopmed, 2011.*
13. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas – IMIP, Medbook, 1ª edição, 2011.*
14. *Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia. 6ª ed., Artmed, 2011*
15. *Speroff L and Fritz M. Clinical Endocrinology*

- and Infertility*. 8ª ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
16. *Tratado de Ginecologia*. Berek & Novak. 14ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
17. Camargos AF, Melo VH, Carneiro MM, Reis FM. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas*, Editora Coopmed, 2ª ed., 2008.
18. SOGIMIG *Ginecologia & Obstetrícia – Manual para Concursos/TEGO*. 4ª ed., Guanabara Koogan, 2007.
19. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia* 5ª ed., Artmed, 2006.
20. Machado LV. *Endocrinologia Ginecológica*. 2ª ed., Medbook, 2006.
21. Conceição JCJ. *Ginecologia Fundamental*. 1ª ed., Atheneu, 2005.
22. Speroff L and Fritz M. *Clinical Endocrinology and Infertility*. 7ª ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
23. Oliveira HC e Lemgruber I. *Tratado de Ginecologia da FEBRASGO*. Reimpressão Revinter, 2001.
24. Halbe HW. *Tratado de Ginecologia*. 3ª ed., Roca, 2000.
-



Cap.4

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS



SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS



A Síndrome de Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia comum que se caracteriza por oligo-ovulação ou anovulação, sinais de hiperandrogenismo e múltiplos pequenos cistos ovarianos. Esses sinais e sintomas variam amplamente entre as mulheres, assim como na mesma mulher ao longo do tempo. Como resultado, as pacientes com SOP podem requerer um acompanhamento

multidisciplinar com ginecologista, endocrinologista, dermatologista, ou até mesmo cardiologista. Este contexto reforça a relevância clínica da afecção e a necessidade de todas estas especialidades se familiarizarem com ela.

Este capítulo, portanto, se propõe a resumir o que é mais importante sobre o assunto.



PONTOS PRINCIPAIS:

- Entender os principais eventos da fisiopatologia da SOP.
- Saber os critérios diagnósticos da síndrome, suas alterações metabólicas e os seus principais achados laboratoriais.
- Conhecer as principais controvérsias sobre o assunto. Sempre que existir algo divergente na literatura, você encontrará um símbolo  para que você fique de  vivo! Todas as divergências serão listadas ao final do capítulo.



A SOP NAS PROVAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA:

Os tópicos de maior interesse das bancas examinadoras de residência médica são os critérios diagnósticos, as alterações metabólicas, as repercussões laboratoriais e o manejo terapêutico da SOP.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

HISTÓRICO

A associação de amenorreia com ovários policísticos bilaterais e obesidade foi descrita pela primeira vez em 1935 por Stein-Leventhal. Destes autores resultou o epônimo que foi empregado por décadas, a síndrome de Stein-Leventhal, termo que está em desuso.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum na vida reprodutiva da mulher e a causa mais comum de hiperandrogenismo, anovulação crônica, hirsutismo e infertilidade por fator ovulatório.

A SOP trata-se de uma condição com sinais e sintomas diversos, que incluem alterações reprodutivas, endócrinas e metabólicas, cuja expressão clínica é variável. Na sua essência, é uma desordem caracterizada principalmente por oligomenorreia ou amenorreia com evidências clínicas (hirsutismo e acne) ou laboratoriais de hiperandrogenismo. Entre suas outras manifestações incluem-se infertilidade, obesidade e ovários aumentados de volume com múltiplos pequenos cistos.

EPIDEMIOLOGIA

A SOP...

- É encontrada em aproximadamente 80% dos casos de hiperandrogenismo em mulheres.
- Afeta 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva.
- Pode ser identificada em cerca de 30 a 40% das pacientes com infertilidade.
- Pode ser identificada em aproximadamente 90% das pacientes com ciclos irregulares.

ETIOLOGIA

A etiologia da SOP permanece desconhecida. Novos estudos apontam que a SOP seja consequência de uma origem genética multifatorial e poligênica, em virtude do acúmulo de casos bem documentados da síndrome dentro de famílias. Especificamente, foi observado um aumento da prevalência de SOP entre mulheres afetadas e suas irmãs (de 32 a 66%) e mães (de 24 a 52%). Algumas fontes sugeriram a possibilidade de transmissão autossômica dominante, com expressão em indivíduos do sexo feminino e masculino.

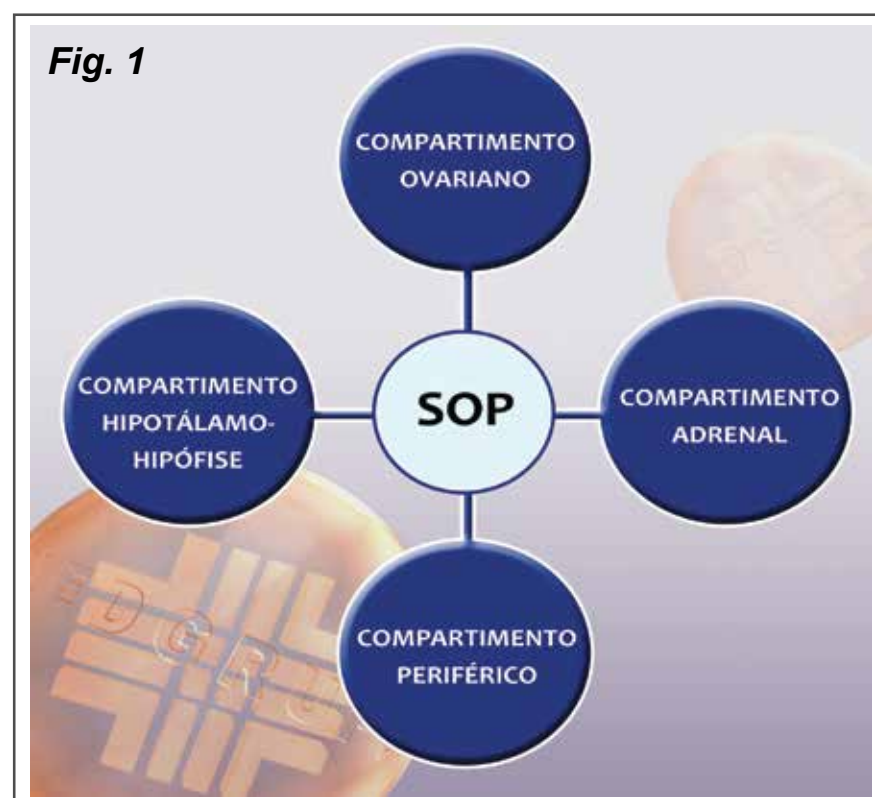
A identificação de genes candidatos relacionados à SOP tem sido o foco de inúmeras pesquisas em virtude dos potenciais benefícios para o diagnóstico e tratamento da afecção. Em geral, os genes supostamente envolvidos estão relacionados com a síntese de androgênios e à resistência à insulina. No entanto, são necessárias investigações adicionais para determinar os papéis destes produtos gênicos na patogênese da SOP.

Estudos recentes sugerem que as alterações têm início na fase fetal. Os elevados níveis séricos maternos de androgênios e/ou insulina influenciam na programação genética, que predispõe ao desenvolvimento da SOP e dos distúrbios metabólicos a ela associados.

FISIOPATOLOGIA

A exata fisiopatologia da SOP não está totalmente esclarecida. Uns acreditam na origem extragonadal da SOP. Outros incriminam as gônadas como prováveis responsáveis pela endocrinopatia.

Entretanto, a base da fisiopatologia da SOP é o hiperandrogenismo (Tabela 1).



E o hiperandrogenismo e a anovulação crônica que acompanham a síndrome podem ser causados por anormalidades em quatro compartimentos endocrinologicamente ativos (**FIGURA 1**). Entretanto, parece que o compartimento ovariano é o colaborador mais consistente desse processo. A desregulação do citocromo P450c17, enzima formadora de androgênios nas adrenais e nos ovários, pode ser o mecanismo central subjacente ao hiperandrogenismo.

Esse citocromo possui ações importantes na esteroidogênese ovariana:

- Cliva o colesterol sintetizando a pregnenolona.
- Participa da conversão de pregnenolona em 17 OH-Pregnenolona.
- Participa da conversão de 17 OH-Pregnenolona em DHEA e Androstenediona.

O aumento de sua função resulta em maior síntese de androgênios ovarianos.

MODELO EXPLICATIVO PARA INSTALAÇÃO E MANUTENÇÃO DA SOP

A **FIGURA 2** descreve um modelo explicativo para instalação e manutenção da SOP.

➤ Alterações na liberação pulsátil de GnRH podem resultar em aumento relativo na biossíntese e na secreção de LH *versus* FSH. O LH estimula a produção androgênica ovariana, enquanto a escassez relativa de FSH evita a estimulação adequada da atividade da aromatase dentro das células da granulosa, reduzindo, conseqüentemente, a conversão de androgênio em estrogênio potente, o estradiol.

➤ Níveis elevados de androgênios intrafoliculares resultam em atresia folicular. Níveis circulantes elevados de androgênios contribuem para anormalidades nos perfis lipídicos das pacientes e para o desenvolvimento de hirsutismo e acne. O aumento de androgênios circulantes também pode ter origem na glândula adrenal. Os níveis

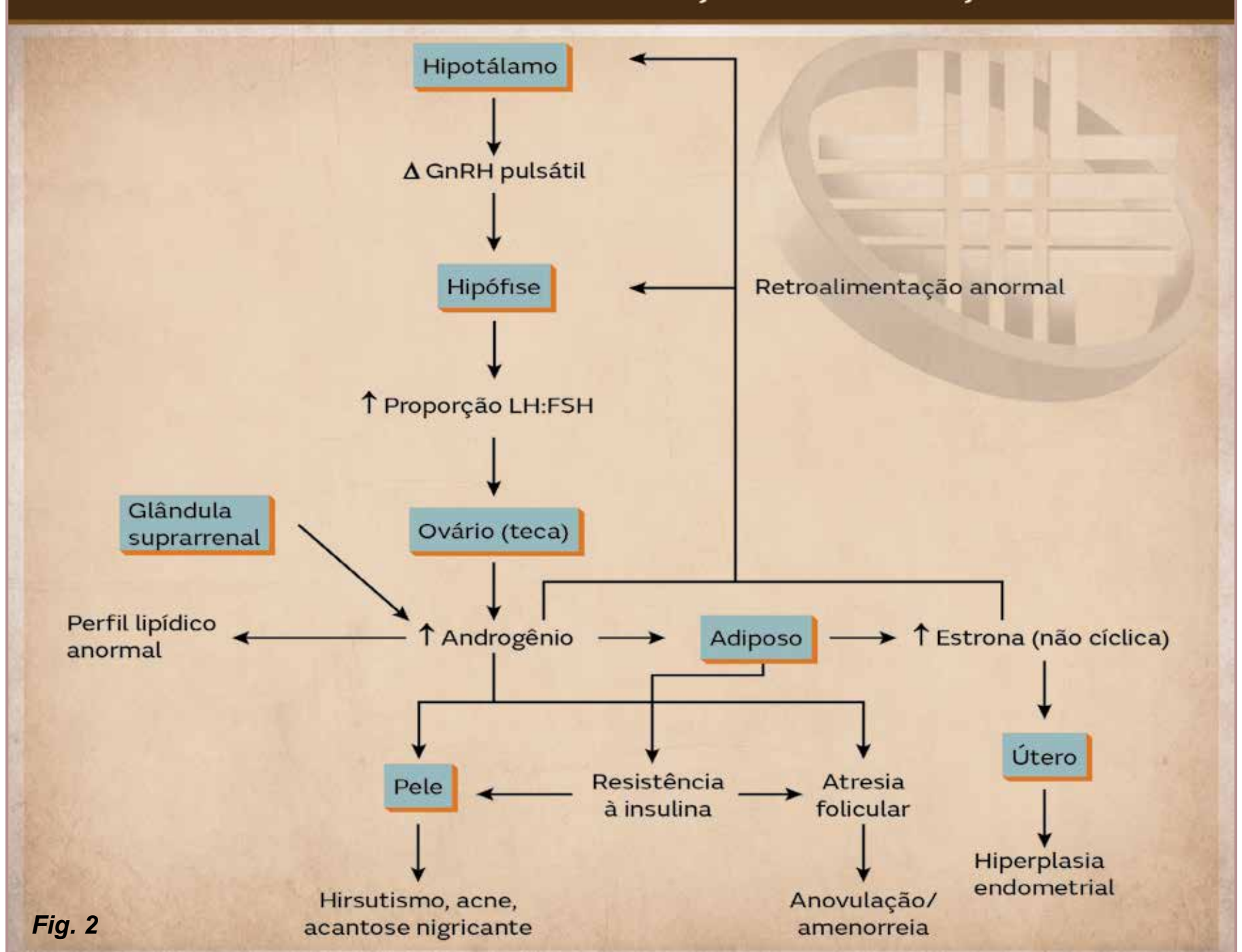
Tab. 1

HIPERANDROGENISMO

“CAUSAS”	“EFEITOS”
<ul style="list-style-type: none"> • Desregulação da enzima formadora de androgênios nas adrenais e nos ovários (citocromo P450c17 ou CYP 17). • Alterações periféricas na sensibilidade, disponibilidade e no <i>clearance</i> de androgênios. • Inibição da secreção e pulsatilidade do FSH. • Alteração nos pulsos de GnRH com aumento dos níveis de LH. • Alterações na atividade da aromatase (diminuição da atividade da aromatase ovariana e aumento da atividade da aromatase periférica). • Alterações na atividade da 5 alfa-redutase. • Redução da produção de SHBG. 	<ul style="list-style-type: none"> • Maior produção ovariana de androgênios (principal). • Maior produção adrenal de androgênios. • Aumento da relação LH:FSH. • Aumento da testosterona livre e total. • Aumento das frações livres de androgênios e estrogênios circulantes. • Aumento da atividade androgênica. • Inibição da maturação folicular.

OBS.: Atualmente, acredita-se que os ovários policísticos sejam a consequência, e não a causa do quadro de anovulação.

MODELO EXPLICATIVO PARA INSTALAÇÃO E MANUTENÇÃO DA SOP



séricos elevados de androgênios (principalmente androstenediona) são convertidos a estrogênios (principalmente estrona) na periferia. Como a conversão ocorre principalmente nas células estromais do tecido adiposo, a produção estrogênica será maior em pacientes obesas com SOP.

- Essa conversão resulta em retroalimentação crônica do hipotálamo e da hipófise, diferentemente das flutuações normais na retroalimentação observadas na presença de folículos em crescimento com níveis de estradiol variando rapidamente. A estimulação de endométrio por estrogênios sem oposição pode levar à hiperplasia endometrial.
- A resistência insulínica causada por anormalidades genéticas e/ou aumento do tecido adiposo contribui para a atresia folicular nos ovários e para o desenvolvimento da acantose nigricante na pele.
- A ausência de desenvolvimento folicular resulta em anovulação e subsequente oligomenorreia ou amenorreia.
- É importante observar que a SOP pode se desenvolver a partir de disfunção primária de qualquer órgão do sistema. Por exemplo, a produção elevada de androgênio ovariano pode ser causada por alguma anormalidade intrínseca na função enzimática e/ou estimulação hipotálamo-hipofisária anormal por LH ou FSH.

ANORMALIDADES DOS COMPARTIMENTOS NA FISIOPATOLOGIA DA SOP

A seguir, serão apresentados os eventos possivelmente implicados na fisiopatologia da SOP.

COMPARTIMENTO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE

A anovulação em mulheres com SOP caracteriza-se por secreção inadequada de gonadotrofinas. Especificamente, alterações na pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) resultam na produção preferencial de Hormônio Luteinizante (LH) em detrimento do Hormônio Folículo Estimulante (FSH). Atualmente, não se sabe se a disfunção é causa primária de SOP ou se é secundária ao *feedback* anormal dos esteroides. Em qualquer uma das situações, os níveis séricos de LH aumentam, o que é observado em aproximadamente 50% das mulheres afetadas.

A hipersecreção de LH resultaria na hiperplasia do estroma ovariano e das células da teca, com produção aumentada de testosterona e androstenediona. Esses esteroides seriam também convertidos em estrogênio pela ação das aromatases, que explica o hiperestrogenismo presente nestas pacientes. Por esta mesma razão, há uma supressão nos níveis de FSH, que não estimularão adequadamente o crescimento de novos folículos no ovário. A concentração de FSH é normal ou baixa, o que acarreta uma relação LH/FSH aumentada. Assim, a proporção LH:FSH aumenta e fica acima de 2 em cerca de 60% das pacientes.



ATENÇÃO

A teoria de um distúrbio hipotalâmico e hipofisário é discutível, pois há uma regularização imediata das gonadotrofinas após a manipulação cirúrgica dos ovários (*drilling* ovariano). Assim, não seria plausível a aceitação de um distúrbio hipotalâmico e hipofisário com regressão em menos de 24 horas após intervenção cirúrgica nos ovários.

COMPARTIMENTO OVARIANO

Os ovários são as principais fontes de androgênios nas pacientes com SOP. No entanto, pode também ocorrer uma maior produção de androgênios adrenais.

A desregulação da enzima formadora de androgênios nas adrenais e nos ovários (citocromo P450c17 ou CYP 17) pode ser o mecanismo central subjacente ao hiperandrogenismo. Além disso, foram encontradas alterações na atividade tanto da 5 alfa-redutase quanto da aromatase.

O efeito imediato que os androgênios podem fazer é a inibição da secreção e pulsatilidade do FSH. Eles, ainda, alteram os pulsos de GnRH, aumentam os níveis de LH que estimulam as células da teca ovariana a produzirem mais androgênios.

A supressão nos níveis de FSH responde pela falta de estímulo adequado para o crescimento de novos folículos. Esses, por sua vez, nunca chegarão à completa maturação e ovulação. Dessa forma, acumulam-se abaixo da albugínea, e conferem ao ovário o aspecto policístico.

Sob o estímulo constante do LH, as células da teca mantêm a produção de androstenediona e testosterona, o que resulta em um aumento da produção de andrógenos. Os androgênios, em excesso, não sofrem aromatização pela falta de FSH e promovem ações intra e extraovarianas. No ovário, eles levam ao espessamento da albugínea (por proliferação fibroblástica) e aceleração da atresia folicular. Em nível sistêmico, observam-se as manifestações de hiperandrogenismo. Além disso, nestas pacientes, a seleção do folículo dominante está alterada. Inibidores da ação do FSH (como o sistema IGF) parecem ser os responsáveis pela diminuição da atividade da aromatase ovariana (enzima que transforma andrógenos em estrógenos) nas células da granulosa de folículos pequenos. Vale lembrar que os folículos atresícos são ricos em inibina

B a qual, por sua vez, também inibe a secreção hipofisária de FSH (**FIGURA 3**).

O microambiente androgênico ovariano é, então, um ponto fundamental da SOP, que contribui para o processo de atresia folicular.

O LH está relacionado à atividade androgênica de várias formas na SOP (**Tabela 2**).

Tab. 2

RELAÇÃO DO LH COM A ATIVIDADE ANDROGÊNICA NA SOP

Os níveis de testosterona total e livre correlacionam-se diretamente com os níveis de LH.

Os ovários são mais sensíveis ao estímulo das gonadotrofinas, possivelmente como um resultado da desregulação da CYP17.

COMPARTIMENTO ADRENAL

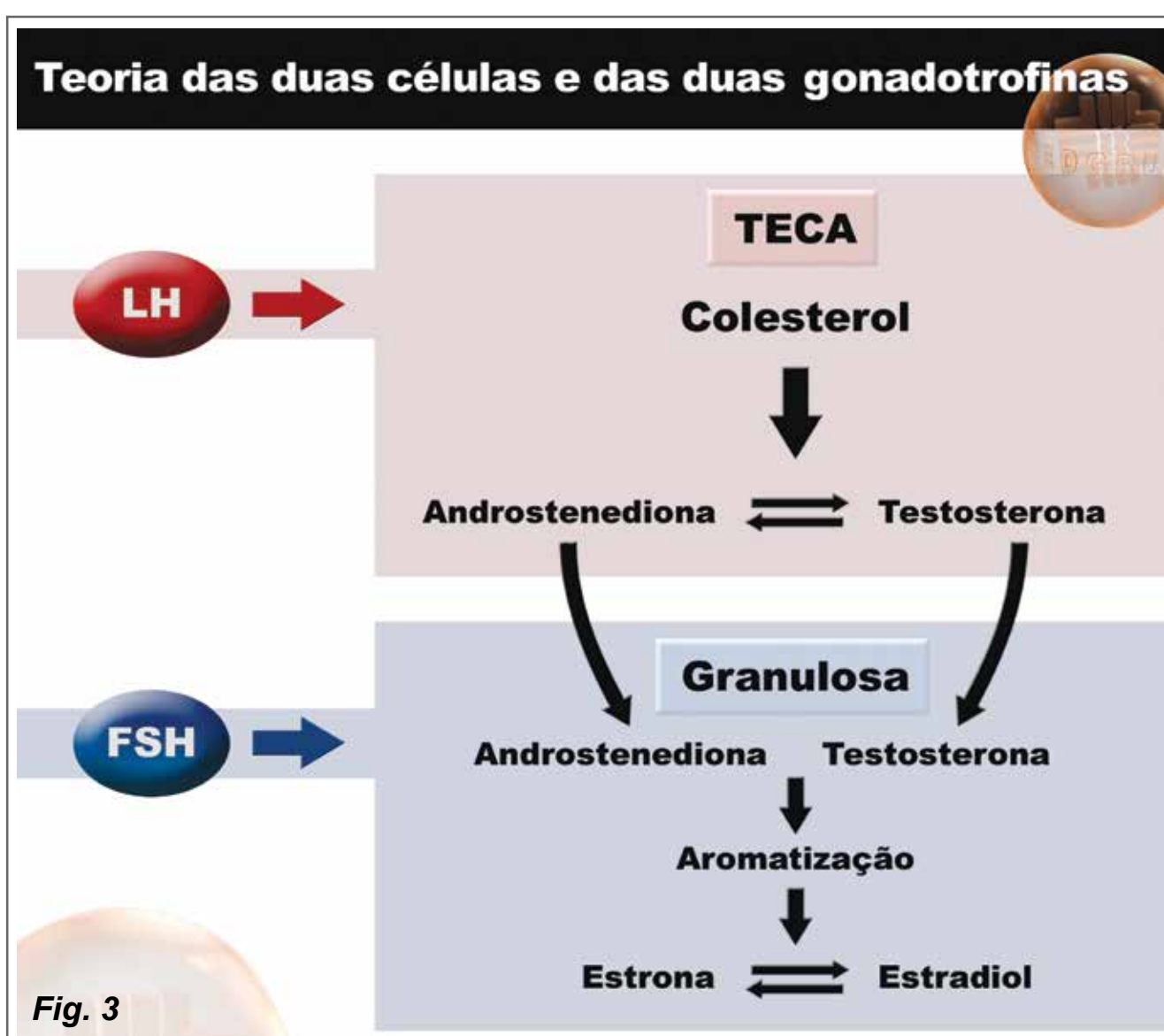
O compartimento adrenal também participa do desenvolvimento da SOP. Embora a enzima CYP 17 hiperfuncionante coexista nos dois ovários e nas glândulas suprarrenais, o SDHEA só está aumentado em aproximadamente 50% das pacientes com SOP.

COMPARTIMENTO PERIFÉRICO

O componente periférico é constituído pela pele e tecido adiposo.

Além da maior produção de androgênios ovarianos e adrenais, a hiperandrogenemia na SOP pode se dever a alterações periféricas na sensibilidade, na disponibilidade e no *clearance* dos androgênios. Foram encontradas alterações na atividade tanto da 5 alfa-redutase quanto da aromatase.

Os androgênios, no tecido periférico, são convertidos em estrona (maior aromatização periférica dos androgênios).



Os androgênios em excesso tendem a 5-alfa-redução, com a formação de di-hidrotestosterona, o androgênio mais potente, que não é mais aromatizado em estrogênios. Esses metabólicos em excesso inibem a aromatase ovariana e a produção de estradiol.

A contribuição do componente periférico no desenvolvimento da SOP se manifesta de várias formas (**Tabela 3**).

Tab. 3

CONTRIBUIÇÃO DO COMPONENTE PERIFÉRICO NA SOP

A presença e a atividade da enzima 5 alfa-reductase na pele determina em grande parte a presença ou ausência do hirsutismo.

As atividades da aromatase e da enzima 17 beta-hidroxiesteroide desidrogenase estão aumentadas nos adipócitos, e a aromatização periférica aumenta com o peso corporal.

Enquanto os níveis de Estradiol (E2) estão em níveis da fase folicular em pacientes com SOP, os níveis de Estrona (E1) estão aumentados em consequência da aromatização periférica da androstenediona.

Existência de um estado hiperestrogênico crônico, com inversão da relação E1:E2 (E1>E2), sem oposição da progesterona.

PAPEL DA OBESIDADE NA FISIOPATOLOGIA DA SOP

A obesidade é comumente encontrada nas pacientes com SOP e pode interferir no processo ovulatório por três mecanismos, os quais, inclusive, já foram questão de prova:

- Aumento da aromatização periférica de androgênios em estrogênios (estrona).
- Inibição da síntese hepática de SHBG, o que resulta no aumento da fração livre de estradiol e testosterona.
- Aumento dos níveis de insulina que, por sua vez, atua de forma sinérgica com as gonadotrofinas (LH) e estimulam a síntese de androgênios pelas células da teca no estroma ovariano.

A importância da obesidade na fisiopatologia da SOP é confirmada pela regularização dos ciclos e até concepção após redução ponderal superior a 5%.

PAPEL DA RESISTÊNCIA À INSULINA E HIPERINSULINISMO NA FISIOPATOLOGIA DA SOP

A insulina é hormônio secretado pelas células betapancreáticas e apresenta importante função no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Ela atua na captação de glicose pelas células. Na resistência insulínica, há menor resposta celular às ações biológicas da insulina, principalmente no tecido muscular e fígado. A obesidade está relacionada a índices mais elevados de resistência insulínica, principalmente a obesidade androide.

A Resistência Insulínica (RI) é mais comum em pacientes portadoras de SOP, quando comparadas à população em geral, acometendo cerca de 50% das pacientes. A RI e a hiperinsulinemia (**Tabela 4**) fazem parte da disfunção esteroideogênica ovariana na SOP. Essa associação pode ser encontrada tanto nas pacientes obesas quanto nas não obesas. Entretanto, a RI é maior nas pacientes com excesso de adiposidade.

A RI pode ser definida como uma insensibilidade tecidual à insulina, com consequente aumento da quantidade de insulina necessária para obter uma resposta normal na glicemia. A hiperinsulinemia compensatória, por sua vez, produz várias ações sobre os tecidos, que levam ao aumento do nível de testosterona livre. Entre suas ações sobre os tecidos destacam-se:

- Acantose nigricans na pele.
- Aumento da reatividade do endotélio.
- Diminuição da quantidade de SHBG secretada pelos hepatócitos.



ATENÇÃO

A RESISTÊNCIA À INSULINA NÃO É EXCLUSIVA DAS PACIENTES OBESAS!

A causa mais comum de resistência à insulina e de hiperinsulinemia compensatória é a obesidade. No entanto, a resistência insulínica da SOP não é exclusiva das pacientes obesas. Por esse motivo, a resistência à insulina observada na SOP parece ser independente da resistência insulínica que ocorre com a obesidade isolada.

Tab. 4

RESISTÊNCIA À INSULINA E HIPERINSULINISMO

“CAUSAS”	“EFEITOS”
<ul style="list-style-type: none"> • Estímulo da ação do LH sobre os receptores ovarianos de insulina e IGF-1. • Aumento indireto na amplitude dos pulsos de LH. • Inibição da síntese de SHBG. • Inibição da produção de IGFBP-1. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da produção de androgênios. • Aumento da disponibilidade de androgênios e estrogênios. • Aumento da disponibilidade de IGF resultante da inibição da produção de IGFBP-1. O IGF-1, então, vai atuar nos receptores das células da teca.

RESISTÊNCIA À INSULINA E HIPERANDROGENISMO

Atualmente, algumas observações fornecem evidências de que a resistência à insulina associada à SOP não decorre do hiperandrogenismo (Tabela 5). Em estudos nos quais foi suprimida a ação ovariana com agonistas de GnRH, não houve mudança alguma na hiperinsulinemia. Isso demonstra que distúrbios na ação da insulina precedem o aumento nos androgênios.

Tab. 5

OBSERVAÇÕES QUE SUGEREM QUE A RI NÃO DECORRE DO HIPERANDROGENISMO

A hiperinsulinemia não é uma característica do hiperandrogenismo em geral, mas está associada unicamente com a SOP.

30% a 45% das pacientes obesas com SOP apresentam intolerância à glicose ou *diabetes mellitus* evidente, enquanto as mulheres hiperandrogênicas ovulatórias possuem níveis normais de insulina e de tolerância à glicose. Parece que os efeitos negativos da SOP e da obesidade sobre a ação da insulina são sinérgicos.

A supressão da esteroidogênese ovariana com análogos do GnRH de ação prolongada em mulheres com SOP não modifica os níveis de insulina ou a resistência à insulina.

A ooforectomia em pacientes com hipertecose acompanhada por hiperinsulinemia e hiperandrogenemia não modifica a resistência à insulina, apesar de diminuir os níveis de androgênios.

AÇÃO DA INSULINA NA ESTEROIDOGÊNESE OVARIANA

Como já foi dito, a resistência à insulina e o hiper-insulinismo participam da disfunção da esteroidogênese ovariana na SOP. A insulina altera a esteroidogênese ovariana de forma independente da secreção de gonadotrofinas na SOP. Os receptores de insulina e do IGF-1 (fator de crescimento insulina símile) estão presentes nas células estromais ovarianas. O IGF é uma substância que possui grande semelhança estrutural e funcional com a pró-insulina.

A insulina inibe a produção hepática de SHBG (globulina carreadora dos hormônios sexuais) e da IGFBP-1 (proteína carreadora do fator de crescimento semelhante à insulina-1). Há consequente aumento das frações livres hormonais de androgênios e estrogênios. Os Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina (IGFs) vão atuar nas células ovarianas. Nos ovários existem receptores de IGF-1 e IGF-2, que respondem aos estímulos da insulina. Os IGF-1 parecem ser mais encontrados nas células da teca e, quando estimulados, determinam maior produção de androgênios neste setor (androstenediona e testosterona), dificultando o crescimento folicular e resultando em anovulação. Assim, é possível concluir que a hiperinsulinemia é capaz de contribuir para o hiperandrogenismo ovariano. A conversão periférica de androgênios em estrona se mantém, e como a SHBG está diminuída, há maior concentração de estrona, que estimula a

secreção de LH e este, conseqüentemente, estimula as células tecais, fechando um ciclo de estímulo hiperandrogênico.

Além da resistência à insulina, ocorre uma disfunção nas células betapancreáticas semelhante à encontrada em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 – secreção basal de insulina elevada e secreção de insulina diminuída no período pós-prandial.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Grande parte da dificuldade do entendimento da SOP se deve à diversidade de manifestações clínicas. A SOP é uma síndrome com manifestações muito heterogêneas, que pode se apresentar com várias combinações de sinais, sintomas e marcadores laboratoriais.

Classicamente, os sinais e sintomas se tornam evidentes alguns anos após a puberdade.

IRREGULARIDADE MENSTRUAL

A disfunção menstrual em mulheres com SOP varia de amenorreia (ausência de fluxo menstrual por pelo menos três meses) a oligomenorreia (ciclos com intervalos longos) até sangramento uterino disfuncional episódico (menometrorragia), que pode cursar com anemia.

• OLIGOMENORREIA / AMENORREIA:

Caracteristicamente, a oligomenorreia ou a amenorreia com SOP inicia-se com a menarca. Aproximadamente 50% de todas as meninas na pós-menarca apresentam períodos irregulares por até dois anos em razão da imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Entretanto, nas meninas com SOP, ciclos menstruais ovulatórios mensais não se estabelecem no meio da adolescência e elas continuam a ter ciclos irregulares.

Devido ao estado anovulatório persistente e, conseqüentemente, à ausência de formação de corpo lúteo, não há produção de progesterona e, evidentemente, não ocorre a queda da progesterona que desencadeia a menstruação, o que resulta na oligomenorreia ou amenorreia, perturbações menstruais mais comuns. A grande maioria das pacientes só menstrua com a utilização do teste de progesterona ou com o uso de anticoncepcionais hormonais.

• SANGRAMENTO UTERINO DISFUNCIONAL:

Em virtude, ainda, da falta de produção de progesterona pela anovulação, as pacientes com SOP podem se apresentar com sangramento intenso e imprevisível. Nessas mulheres, há estímulo estrogênico no endométrio não antagonizado pela progesterona, com estimulação proliferativa mitogênica constante. A instabilidade do endométrio espessado resulta em sangramento com padrão imprevisível. Este

efeito em longo prazo pode produzir hiperplasia endometrial e, até mesmo, carcinoma.

HIPERANDROGENISMO

O hiperandrogenismo tem sua expressão clínica limitada ao hirsutismo em até 80% dos casos. Portanto, o hirsutismo é a manifestação clínica mais comum do hiperandrogenismo.

Outros sinais incluem a presença de acne vulgar, seborreia e alopecia androgênica.

Sinais de masculinização, como timbre de voz grave, clitoromegalia ou hipertrofia muscular associados aos sinais anteriormente descritos, caracterizam o quadro de virilização e indicam uma grave alteração na síntese androgênica.



ATENÇÃO

SINAIS DE VIRILIZAÇÃO NÃO SÃO TÍPICOS DA SOP...

A virilização reflete níveis androgênicos elevados. Ela se caracteriza por sinais como aumento da massa muscular, redução das mamas, engrossamento da voz e clitoromegalia, os quais não são típicos da SOP.

Quando presente, principalmente se o aparecimento ocorreu de modo rápido, exige investigação imediata de outras hipóteses diagnósticas, como tumores produtores de androgênios no ovário ou nas glândulas suprarrenais ou, até mesmo, o uso de androgênios exógenos.

Os tumores virilizantes devem ser suspeitados se a concentração de testosterona é maior ou igual a 200 ng/ml. As neoplasias ovarianas são os tumores produtores de androgênios mais frequentes.

➤ **HIRSUTISMO:** é um sinal clínico bastante frequente do hiperandrogenismo.

A SOP é responsável por 70 a 80% dos casos de hirsutismo. O hirsutismo idiopático é o segundo tipo mais frequente. Mas vale lembrar que uma grande quantidade de medicamentos pode causar hirsutismo e, portanto, seu uso deve ser investigado (**Tabela 6**).

O hirsutismo se caracteriza pelo crescimento de pelos grossos e pigmentados (pelos terminais) em regiões onde não deveriam existir na mulher (ex.: face, tórax e abdome), ou seja, se apresentam como um padrão masculino.

As mulheres com SOP geralmente relatam que o hirsutismo se inicia na fase final da adolescência.

Deve ser distinguido da hipertricose, a qual consiste no aumento lanuginoso generalizado, ou seja, corresponde à presença de pelos macios e ligeiramente pigmentados associado ao uso de alguns medicamentos e malignidades.



ATENÇÃO

HIRSUTISMO NÃO É O MESMO QUE HIPERTRICOSE!

Hirsutismo: presença de pelos terminais escuros e ásperos (grossos) em locais tipicamente masculinos.

Hipertricose: presença de pelos finos sem padrão de localização definido (aumento lanuginoso generalizado).

➤ **Fisiopatologia do Hirsutismo:** O aumento nos níveis de androgênios desempenha papel importante na determinação do tipo e da distribuição de pelos. Dentro de um folículo piloso, a testosterona é convertida em Di-hidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 alfa-redutase. Embora tanto a testosterona como a DHT convertam pelos finos, curtos e não pigmentados em pelos ásperos, a DHT é mais eficaz que a testosterona. A conversão é irreversível e apenas os pelos de áreas sensíveis a androgênios são alterados dessa forma em pelos terminais. Conseqüentemente, as áreas mais comumente afetadas com excesso de crescimento piloso em mulheres com SOP incluem face (lábio superior, queixo, costeletas), tórax, linha alba da parte inferior do abdome (**FIGURA 4**).



Fig. 4: Hirsutismo.

O hirsutismo, assim, resulta do aumento da produção de androgênios e da sensibilidade cutânea aos androgênios, que depende da atividade local da enzima 5 alfa-redutase, a qual é determinada geneticamente. Portanto, ambos os fatores são importantes na sua fisiopatologia.

• Sistema de pontuação de Ferriman-Gallwey:

Especialmente para fins de pesquisa, a quantificação do grau de hirsutismo é feita com base no sistema de pontuação de Ferriman e Gallwey. É uma escala própria que estipula um somatório de pontos para partes específicas do corpo, como face, tórax, abdome, genitália, dorso e raiz de coxa. São atribuídos pontos para cada região e, quando a pontuação é maior que oito, atesta-se a presença de hirsutismo. (**FIGURA 5**).

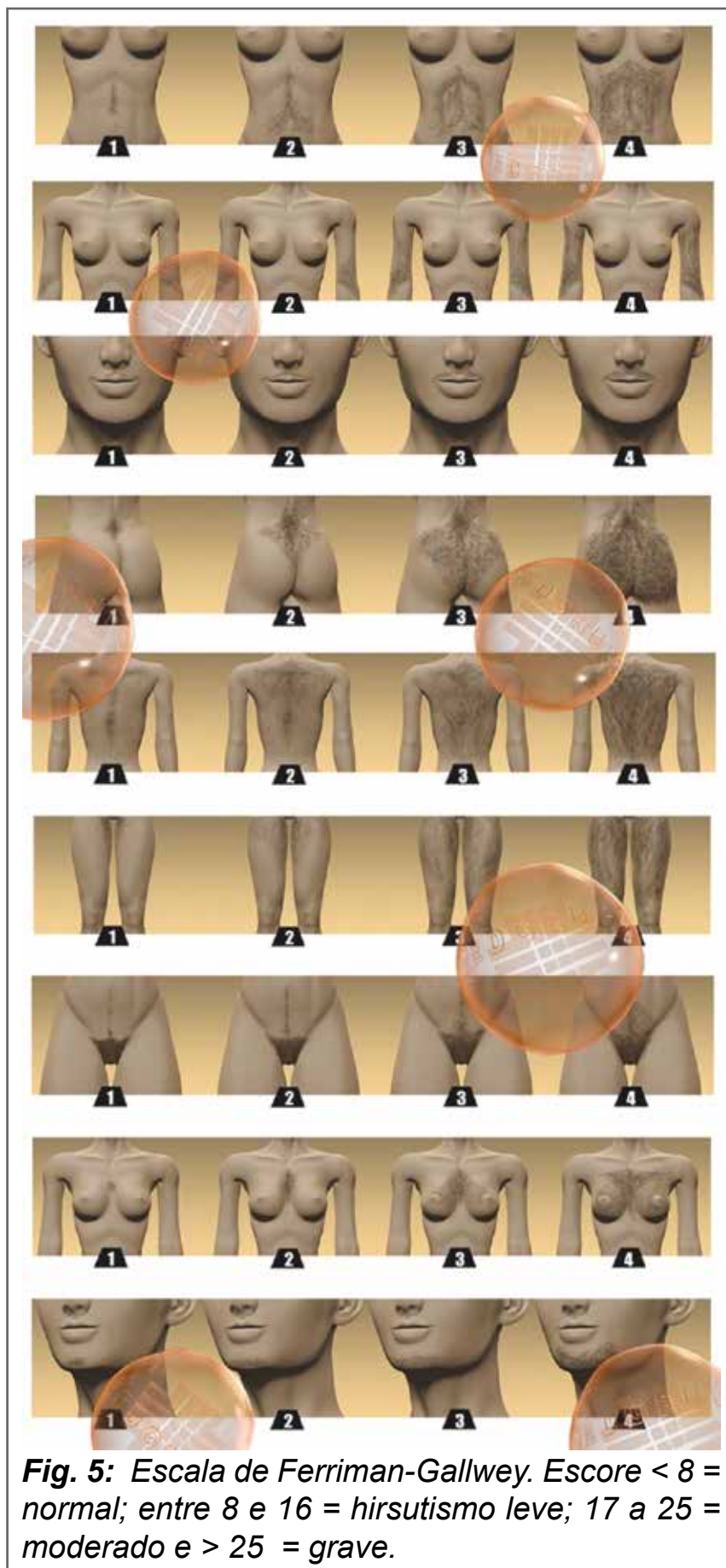


Fig. 5: Escala de Ferriman-Gallwey. Score < 8 = normal; entre 8 e 16 = hirsutismo leve; 17 a 25 = moderado e > 25 = grave.

➤ **Alopecia Frontal:** tipicamente masculina, é um sinal mais raro de hiperandrogenismo em mulheres com SOP. A perda de cabelos evolui lentamente e se caracteriza por afinamento difuso na coroa, com preservação do contorno frontal do couro cabeludo. Sua patogênese envolve excesso de atividade da 5 alfa-redutase no folículo piloso, resultando em aumento nos níveis de DHT. Além disso, há aumento na expressão de receptores androgênicos nessas mulheres. No entanto, a alopecia pode refletir outras afecções. Por esta razão, as mulheres afetadas devem ser avaliadas para excluir tireoidopatias, anemia ou outras afecções.

➤ **Acne Vulgar e Seborreia:** devido ao hiperandrogenismo, pode-se observar o desenvolvimento de pele oleosa, com formação de acne vulgar facial e seborreia. A patogênese da acne vulgar envolve quatro fatores: bloqueio da abertura folicular por hiperqueratose, produção excessiva de sebo, proliferação de *Propionibacterium acnes* comensal e inflamação. Em mulheres com hiperandrogenismo,

a estimulação excessiva dos receptores androgênicos na unidade pilosebácea resulta em aumento do sebo que, finalmente, causa inflamação e formação do comedão. A inflamação provoca o principal efeito colateral em longo prazo da acne que consistem nas cicatrizes. Assim como no folículo piloso, a testosterona é convertida no interior das glândulas sebáceas a seu metabólito mais ativo (DHT) pela 5 alfa-redutase.



ATENÇÃO

PADRÃO MASCULINO E FEMININO DE PILIFICAÇÃO

Nas mulheres, observa-se padrão triangular sobre o monte pubiano. E nos homens, os pelos se estendem sobre a linha alba assumindo a forma de diamante.



ATENÇÃO

5 ALFA-REDUTASE TIPO 1

A 5 alfa-redutase possui duas isoenzimas: tipo 1 e tipo 2. A isoenzima tipo 1 predomina nas glândulas sebáceas. Nos tipos de pele propensos à acne, como na pele facial, a atividade da isoenzima tipo 1 é mais intensa e, portanto, essas glândulas sebáceas produzem mais DHT.

OBESIDADE

A obesidade é definida por Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 30. Estudos mostraram que ela ocorre em mais de 50% das pacientes com SOP. A deposição de gordura é tipicamente central e, por esta razão, a obesidade abdominal é mais característica.

Em comparação com controles de idade comparável, as mulheres com SOP têm maior probabilidade de serem obesas, o que se reflete em aumentos no IMC e na proporção entre cintura e quadril. Essa proporção indica padrão androide ou central de obesidade (**FIGURA 6**) que, por sua vez, é fator de risco independente para doença cardiovascular e *diabetes mellitus*. E mais, esse padrão com aumento da circunferência abdominal e pregas cutâneas subcapulares espessas também se mostrou preditivo de resistência insulínica.

RESISTÊNCIA À INSULINA

É difícil precisar a incidência de Resistência Insulínica (RI) em mulheres com SOP, pois não há um método simples para verificar ambulatorialmente a sensibilidade à insulina. Embora a obesidade seja um dos fatores que agravam a resistência insulínica, evidências científicas mostraram que tanto mulheres magras como obesas com SOP apresentam taxas elevadas de RI e DM tipo 2, em comparação com controles de mesmo peso sem SOP.

Padrão de Distribuição da Gordura Corporal



Fig. 6

Tab. 6

MEDICAMENTOS QUE PODEM CAUSAR HIRSUTISMO E/OU HIPERTRICOSE

Medicamento	Nome Comercial
Hirsutismo	
Esteroides anabolizantes	
Danazol	Danocrine
Metoclopramida	Reglan
Metildopa	Aldomet
Fenotiazinas	
Progestogênios	
Reserpina	Serpasil
Testosterona	
Hipertricose	
Ciclosporina	Sandimmune
Diazóxido	Hyperstat
Hidrocortisona	
Minoxidil	Rogaine
Penicilamina	Cuprimine
Fenitoína	Dilantin
Psoraleno	Oxsoralen
Estreptomicina	

➤ **ACANTOSE NIGRICANS OU ACANTOSE NIGRICANTE:** é um marcador cutâneo clássico da resistência insulínica. A RI leva à hiperinsulinemia, que provavelmente estimula o crescimento de queratinócitos e fibroblastos dérmicos, produzindo mudanças características na pele. A avaliação histológica revela hiperqueratose e papilomatose. Assim, a acantose nigricans é uma lesão cutânea espessa, pigmentada

e aveludada, que pode estar presente nas axilas, nuca, abaixo das mamas, face interna das coxas e vulva (**FIGURA 7**). Segundo o Tratado *Berek & Novak's Gynecology* (2012), o local mais frequente de acantose nigricans é a vulva. Ela é encontrada com maior frequência em mulheres obesas com SOP (incidência de 50%) do que em mulheres com peso normal com SOP (incidência de 5 a 10%).



Fig. 7

ATENÇÃO



ACANTOSE NIGRICANS

Raramente, essa condição é observada junto com síndromes genéticas ou malignidades do trato gastrointestinal, como adenocarcinoma do estômago ou do pâncreas (insulinomas). Quando associada a câncer, a instalação geralmente é mais abrupta e o envolvimento cutâneo mais extenso.

INTOLERÂNCIA À GLICOSE E *DIABETES MELLITUS* TIPO 2

Mulheres com SOP apresentam maior risco de intolerância à glicose e DM tipo 2. Estudos demonstram disfunção das células beta pancreáticas, independente da presença de obesidade, em pacientes com SOP.

DISLIPIDEMIA

A prevalência de dislipidemia nos casos de SOP se aproxima de 70%.

O perfil lipoproteico aterogênico clássico na SOP se caracteriza por níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL), níveis elevados de triglicerídeos, níveis reduzidos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento na razão entre colesterol total e HDL.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Há um aumento da incidência de HAS que chega a aproximadamente 40% na perimenopausa.

SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica caracteriza-se por resistência à insulina, obesidade, dislipidemia aterogênica e hipertensão arterial. Essa síndrome associa-se a um aumento no risco de Doença Cardiovascular (DCV) e DM tipo 2.

A prevalência é de aproximadamente 45% em mulheres com SOP, em comparação com 4% em controles ajustados de acordo com a idade.



O diagnóstico da SM de acordo com o Consenso de Rotterdam consiste na presença de pelo menos três dos critérios descritos na **Tabela 7**. Vale lembrar que a maioria dos livros didáticos de Ginecologia não incorporou as modificações nestes critérios, motivo pelo qual optamos por apresentar também a informação encontrada sobre a síndrome metabólica no Tratado de Ginecologia – Berek & Novak (2012 e 2008).

Tab. 7

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A SÍNDROME METABÓLICA

*Circunferência abdominal**

- Mulheres > 88 cm
- Homens > 102 cm

Pressão arterial ≥ 130 ou ≥ 85 mmHg

Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl

HDL-Colesterol

- Mulheres < 50 mg/dl
- Homens < 40 mg/dl

Glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl (≥100 mg/dl por dados atuais)*

* A IV Diretriz Brasileira para Aterosclerose e Dislipidemia traz algumas mudanças para as quais devemos ficar atentos. A primeira é mudar o limite da glicemia para > 100 mg/dl, respeitando as recomendações da *American Diabetes Association*. A segunda mudança se refere à obesidade abdominal que passaria a ser um componente obrigatório entre os três critérios. Além disso, ela determina limites de circunferência abdominal de acordo com a raça, da seguinte forma:

- Homens: Brancos de origem europeia e negros = 94 cm. Sul-asiáticos, ameríndios e chineses = 90 cm. Japoneses = 85 cm.
- Mulheres: Brancas de origem europeia, negras, sul-asiáticas, ameríndias e chinesas = 80 cm. Japonesas = 90 cm.

INFERTILIDADE

A infertilidade é uma das queixas mais frequentes das pacientes com SOP e juresulta de ciclos anovulatórios. Além disso, em mulheres com infertilidade secundária à anovulação, a SOP é a causa mais comum, respondendo por 80 a 90% dos casos.

ABORTAMENTO PRECOCE

Mulheres com SOP que engravidam apresentam taxa elevada (30 a 50%) de abortamento precoce, em comparação com a taxa média de aproximadamente 15% para a população geral. A etiologia dos abortamentos precoces em mulheres com SOP não é muito clara. Alguns autores sugerem que a insuficiência lútea é responsável por estes quadros. Outros sugeriram que a resistência insulínica esteja relacionada aos abortamentos nessas mulheres. Estudos

adicionais são necessários para desvendar a explicação para sua ocorrência.

COMPLICAÇÕES NA GRAVIDEZ

Várias complicações gestacionais e neonatais foram associadas à SOP. Uma grande meta-análise evidenciou que mulheres com SOP apresentam risco duas ou três vezes maior de diabetes gestacional, DHEG, parto prematuro e mortalidade perinatal, sem relação com gestações multifetais.

Além disso, cabe salientar que mulheres com SOP requerem, por vezes, o uso de indutores da ovulação ou de fertilização *in vitro* para engravidar. Essas práticas aumentam substancialmente o risco de gestação multifetal, que está associada a taxas maiores de complicações maternas e neonatais.

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é mais comum em mulheres com SOP e, provavelmente, está relacionada com obesidade central e resistência à insulina. Há provavelmente

uma ligação entre AOS e anormalidades metabólicas e hormonais associadas à SOP, já que algumas pesquisas evidenciaram um risco de apneia do sono 30 a 40 vezes maior em mulheres com SOP em comparação com controles de peso equivalente.

Há dois subtipos de SOP, isto é, com ou sem apneia do sono. Cabe salientar que o tipo associado à AOP tem risco muito maior de DM e doença cardiovascular.

DISTÚRBIOS PSICOLÓGICOS

Mulheres com SOP podem se apresentar com diversos problemas psicossociais como ansiedade, depressão, baixa autoestima, redução da qualidade de vida e imagem corporal negativa.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A SOP é considerada um diagnóstico de exclusão. Portanto, há indicação de excluir outros distúrbios que possam ser confundidos com a SOP (**Tabela 8**).

Tab. 8

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DISFUNÇÃO OVULATÓRIA E HIPERANDROGENISMO

	Exames laboratoriais	Resultados indicativos ^a
Causas de oligo ou anovulação		
SOP	Nível de testosterona total	Geralmente elevado
	Nível de SDHEA	Pode ser levemente elevado
	Proporção de LH:FSH	Em geral $\geq 2:1$
Hipertireoidismo	Nível de TSH	Reduzido
Hipotireoidismo	Nível de TSH	Elevado
Hiperprolactinemia	Nível de PRL	Elevado
Hipogonadismo hipogonadotrófico	Níveis de FSH, LH, E ₂	Todos reduzidos
IOP	Níveis de FSH, LH	Elevados
	Níveis de E ₂	Reduzidos
Causas de hiperandrogenismo		
SOP		
HSRC de início tardio	Nível de 17-OH-P	> 200 ng/dL
Tumor ovariano secretor de androgênio	Nível T total	> 200 ng/dL
Tumor suprarrenal secretor de androgênio	Nível de SDHEA	> 700 µg/dL
Síndrome de Cushing	Nível de cortisol	Elevado
Uso de androgênios exógenos	Rastreamento toxicológico	Elevado

Resumo dos exames nas pacientes sob suspeita de SOP

Dosagem sérica de FSH, LH, TSH, T total, PRL, SDHEA, 17-OH-P

GTT-2h

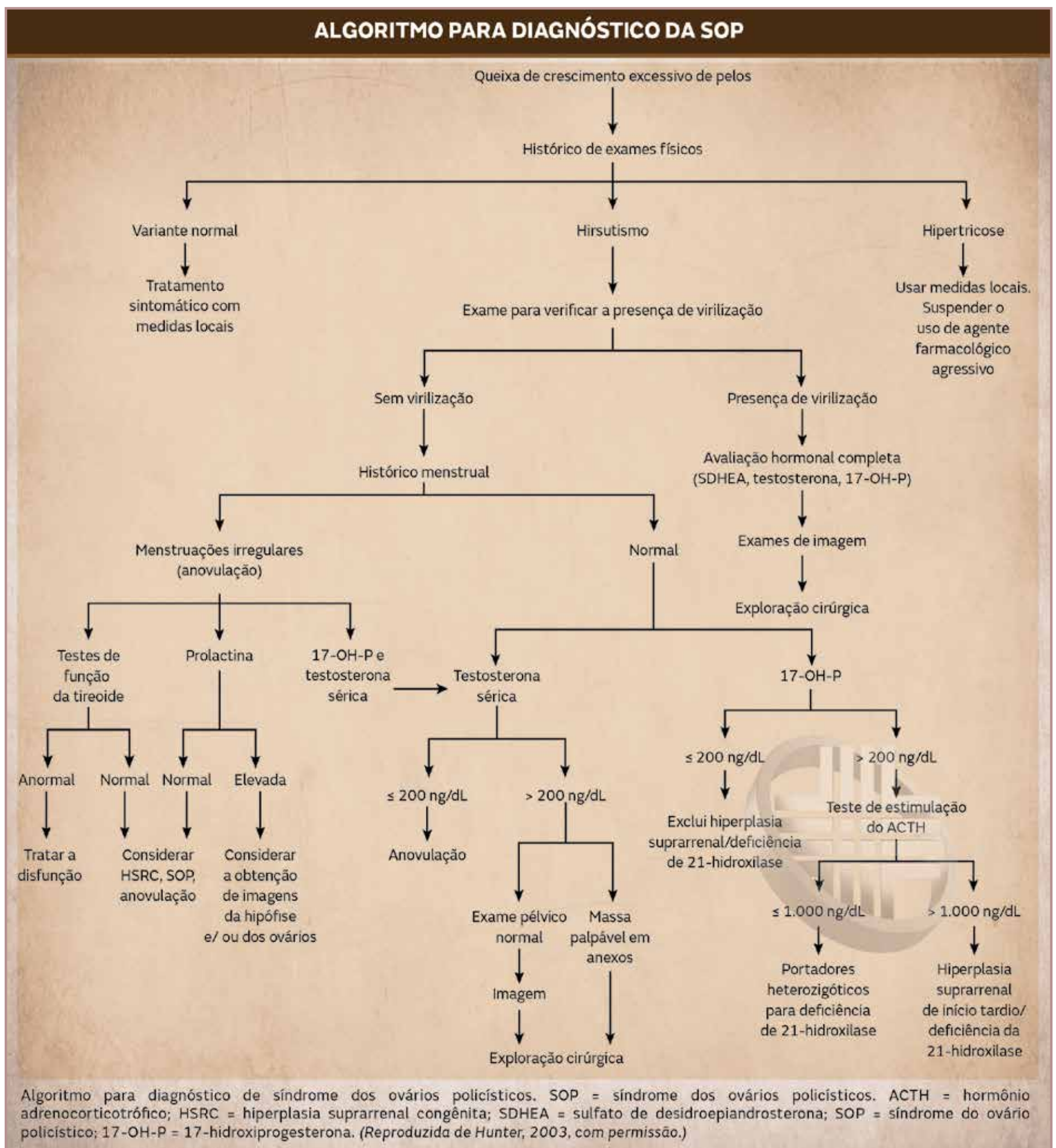
Perfil lipídico

IMC, circunferência abdominal de PA

^aCom base nas referências laboratoriais para faixa de normalidade.

IMC = índice de massa corporal; PA = pressão arterial; HSRC = hiperplasia suprarrenal congênita; SDHEA = sulfato de desidroepiandrosterona; E₂ = estradiol; FSH = hormônio folículo-estimulante; GTT = teste de tolerância à glicose; LH = hormônio luteinizante; 17-OH-P = 17-hidroxiprogesterona; SOP = síndrome do ovário policístico; IOP = insuficiência ovariana prematura; PRL = prolactina; T = testosterona; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

Para as mulheres com queixa de hirsutismo, pode-se utilizar o algoritmo diagnóstico disponibilizado abaixo:



EXAME FÍSICO

Durante o exame físico é recomendável:

- **MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL.**
- **ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (kg/m²):** 25-30: sobrepeso; acima de 30: obesidade.
- **RELAÇÃO CINTURA-QUADRIL:** acima de 0,72: anormal, risco cardiovascular elevado.
- **PRESENÇA DE SINAIS DE HIPERINSULINEMIA OU RESISTÊNCIA À INSULINA** (*acantose nigricans*).
- **PRESENÇA DE SINAIS DE HIPERANDROGENISMO:** acne, hirsutismo (escore de Ferriman acima de oito), alopecia.

EXAMES LABORATORIAIS

- **HORMÔNIO ESTIMULANTE DA TIREOIDE (TSH):** Frequentemente, as tireoidopatias causam disfunção menstrual semelhante à observada em mulheres com SOP. Portanto, a dosagem sérica de TSH deve ser

solicitada para diagnóstico diferencial com hipotireoidismo.

- **PROLACTINA:** A hiperprolactinemia é uma causa conhecida de irregularidade menstrual e, ocasionalmente, de amenorreia. Níveis elevados de prolactina levam à anovulação por meio da inibição da secreção pulsátil de GnRH pelo hipotálamo. Assim, a dosagem sérica de prolactina deve ser solicitada para fazer diagnóstico diferencial com hiperprolactinemia.

- **TESTOSTERONA TOTAL E LIVRE:** Os tumores ovarianos, como os do cordão estromal sexual e os tumores adrenais são causas raras, porém graves, de excesso de androgênios.

As mulheres com instalação abrupta ou agravamento repentino de sinais de virilização são fortes candidatas a tumores ovarianos ou adrenais produtores de hormônios. Os sintomas incluem engrossamento da voz, calvície frontal, acne e/ou hirsutismo intensos, aumento na massa muscular e clitoromegalia.

Valores limítrofes de testosterona total sérica maiores do que 200 ng/ml justificam a realiza-

ção de investigação complementar para lesão ovariana preferencialmente com ultrassonografia transvaginal. Em caso de necessidade, a avaliação complementar com Ressonância Magnética (RM) da pelve pode ser solicitada.



ATENÇÃO

DOSAGEM SÉRICA DE TESTOSTERONA TOTAL OU LIVRE: QUAL É A MELHOR?

A dosagem de testosterona livre é mais sensível que os níveis de testosterona total como indicador de hiperandrogenismo. Entretanto, os ensaios atuais de testosterona livre não possuem padrão laboratorial uniforme, embora estejam sendo aprimorados. Por este motivo, os níveis de testosterona total ainda representam a melhor abordagem diagnóstica para exclusão de tumores.

• **SULFATO DE DESIDROEPIANDROSTERONA (SDHEA):** O SDHEA é produzido exclusivamente pelas glândulas adrenais. Portanto, níveis acima de 700 mcg/dl sugerem a presença de neoplasias suprarrenais. Nestes casos, há indicação para avaliação com exame de imagem das adrenais, com TC ou RM.



ATENÇÃO

DOSAGEM DE ANDROGÊNIOS

Os principais hormônios dosados são: testosterona total e livre, o Sulfato de Desidroepiandrosterona (SDHEA) e androstenediona (não é consenso).

Após uma primeira dosagem, é importante salientar que a dosagem rotineira (de seguimento) de androgênios plasmáticos não é necessária, à exceção dos casos de hirsutismo acentuado, recente ou progressivo; de virilização; de tumor ovariano, de hiperplasia e tumor adrenal.

• **17-HIDROXIPROGESTERONA:** A dosagem sérica de 17-OH progesterona serve para excluir a Hiperplasia Suprarrenal Congênita (HSRC) de início tardio. Nessa forma de HSRC, a enzima mais comumente afetada é a 21-hidroxilase. A sua deficiência leva ao acúmulo de seu substrato, a 17-OH progesterona.

Valores de 17-OH progesterona abaixo ou iguais a 200 ng/dl excluem HSRC de início tardio/deficiência de 21-hidroxilase.

Entretanto, valores acima de 200 ng/dl indicam a necessidade imediata de realizar o teste de estimulação com ACTH. Neste teste, injeta-se 250 mcg de ACTH sintético por via intravenosa e dosa-se o nível de 17-OH progesterona uma hora mais tarde. O ACTH administrado estimula a captação de colesterol e a síntese de pregnenolona. Se a atividade da 21-hidroxilase for ineficaz, precursores esteroides, como a progesterona, 17-hidroxipregnenolona e, especialmente, a 17-OH progesterona acumulam-se no cór-

tex suprarrenal e no sangue circulante. Assim, nas pacientes afetadas, os níveis séricos de 17-OH progesterona podem chegar a valores muitas vezes superiores ao normal. Níveis acima de 1.000 ng/dl indicam HSRC de início tardio.

• **EXCREÇÃO DE CORTISOL LIVRE NA URINA DE 24 HORAS OU CORTISOL PLASMÁTICO:** A síndrome de Cushing é o resultado de exposição prolongada a níveis elevados de glicocorticoides endógenos ou exógenos. A síndrome é causada com maior frequência pela administração de corticoides exógenos. Ela pode produzir vários sintomas sugestivos de SOP, como disfunção menstrual, acne ou hirsutismo, obesidade central, dislipidemia e intolerância à glicose.

Como é uma síndrome rara, não há indicação de rastreamento de rotina em todas as mulheres com oligomenorreia. Entretanto, naquelas mulheres com fâcies de lua cheia, estrias abdominais, gordura com distribuição central, perda de força nos músculos proximais e facilidade para desenvolver hematomas, o rastreamento é enfaticamente recomendado.

O foco dos exames laboratoriais iniciais é a confirmação de produção excessiva de glicocorticoides. O exame inicial preferencial é a excreção de cortisol livre na urina de 24 horas. Valores inferiores a 90 mcg em 24 horas são considerados normais. E acima de 300 mcg por dia, são diagnósticos para síndrome de Cushing.



ATENÇÃO

TESTE DE SUPRESSÃO DA DEXAMETASONA

Este teste pode ser empregado nos casos em que a coleta de urina por 24 horas seja muito difícil em algumas mulheres. No entanto, essa alternativa tem taxa muito elevada de falso-positivos. Ele consiste na administração de 1 mg de dexametasona por via oral às 23 horas para dosagem do cortisol plasmático às 8 horas da manhã seguinte. Nas mulheres com alça de *feedback* funcionando adequadamente, a administração de dexametasona deve diminuir a secreção de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol pelo córtex adrenal. O teste é considerado normal se apresentar valor inferior de 5 mcg/dl. Entretanto, se a paciente tiver uma fonte exógena ou endógena ectópica de cortisol, os níveis deste hormônio durante o teste de supressão se manterão elevados.

• **DOSAGEM DE GONADOTROFINAS:** A determinação dos níveis séricos das gonadotrofinas é de pouca valia no diagnóstico da SOP. Em casos selecionados, o FSH deve ser solicitado para afastar falência ovariana precoce ou amenorreia hipotalâmica. A relação LH:FSH \geq 2:1 também pode ser encontrada, especialmente em obesas, mas não é obrigatória para o diagnóstico da SOP.

• **DOSAGEM DE PROGESTERONA NA FASE LÚTEA MÉDIA:** Em pacientes que apresentem amenorreia, a dosagem sérica de progesterona na fase lútea média (intervalo entre o 21º e o 24º dia do ciclo, considerando um ciclo padrão de 28 dias) demonstrará níveis baixos, compatíveis com o distúrbio ovulatório. De acordo com a maioria dos livros didáticos, níveis inferiores a 3 ng/ml indicam anovulação.

• **AValiação de Resistência à Insulina e Hiperinsulinemia Compensatória:** Muitas mulheres com SOP apresentam Resistência Insulínica (RI) e hiperinsulinemia compensatória. Embora os testes de avaliação de resistência à insulina não sejam necessários para diagnosticar a SOP, eles são usados para avaliar o metabolismo da glicose e a secreção alterada de insulina nestas mulheres.

O teste padrão-ouro para avaliação da RI é o clampe euglicêmico hiperinsulinêmico, mas não é prático no cenário clínico.

Na prática clínica, são empregados a glicemia de jejum e o teste de tolerância à glicose de 2h. Os valores considerados normais para estes testes estão descritos na **Tabela 9**.

• **AValiação de Dislipidemias:**

O lipidograma (colesterol total, frações e triglicerídeos) deve ser solicitado para investigação das dislipidemias.

A princípio, as dosagens abaixo não precisam ser solicitadas, mas vale a pena conhecer seu comportamento na SOP:

- **Insulina basal:** pode estar aumentada em cerca de metade das pacientes portadoras de SOP.
- **Estradiol:** a secreção ovariana de estradiol não se encontra aumentada. Seus níveis são semelhantes ao da fase folicular precoce.
- **Estrona:** encontra-se ligeiramente aumentada devido à conversão periférica da androstenediona, também aumentada.

A **Tabela 10** resume o perfil endócrino da SOP.

Tab. 9

DIAGNÓSTICO DE INTOLERÂNCIA À GLICOSE E DE DIABETES MELLITUS			
	Faixa Normal	Intolerância à Glicose	Diabetes Mellitus
Nível de glicemia de jejum	≤ 100 mg/dL	100 - 125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
TTG 2h	≤ 140 mg/dL	140 - 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL

TTG 2h = teste de tolerância à glicose de 2 horas.
Reproduzida da American Diabetes Association, 2010.



ATENÇÃO

AValiação da Resistência Insulínica

Embora a resistência insulínica faça parte da fisiopatologia da SOP, não há consenso quanto à recomendação para seu diagnóstico, já que os exames disponíveis não apresentam sensibilidade e especificidade adequadas, quando comparados ao padrão-ouro, o clampe euglicêmico hiperinsulinêmico, que é usado apenas em pesquisa. Trata-se de procedimento onde se avalia a resistência tecidual à insulina e a ação das células beta pancreáticas em relação à glicemia. Induz-se hiperinsulinemia com posterior infusão de glicose para alcançar estado euglicêmico. É teste de alta complexidade e de função limitada na prática diária.

Como resultado, são realizados outros marcadores menos sensíveis de resistência insulínica, que incluem:

- Insulinemia de Jejum > 20 mU/ml.
- Relação Glicose/Insulina < 4,5 (coletada em jejum).
- Relação Insulina/Glicose > 0,25 (coletada em jejum).
- TOTG com 75 g.
- Índice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*).
- Índice QUICKI (*Quantitative Insulin Sensivity Check Index*).

Tab. 10

PERFIL ENDÓCRINO DA SOP
Aumento da concentração de andrógenos ovarianos e adrenais: aumento da testosterona total e livre, androstenediona aumentada, S-DHEA pode estar aumentado.
Anormalidades na produção de gonadotrofinas: LH aumentado; FSH normal ou diminuído.
Aumento dos estrógenos (principalmente estrona).
Resistência à insulina.
Aumento da prolactina (às vezes).
Diminuição da produção de SHBG pelo fígado.

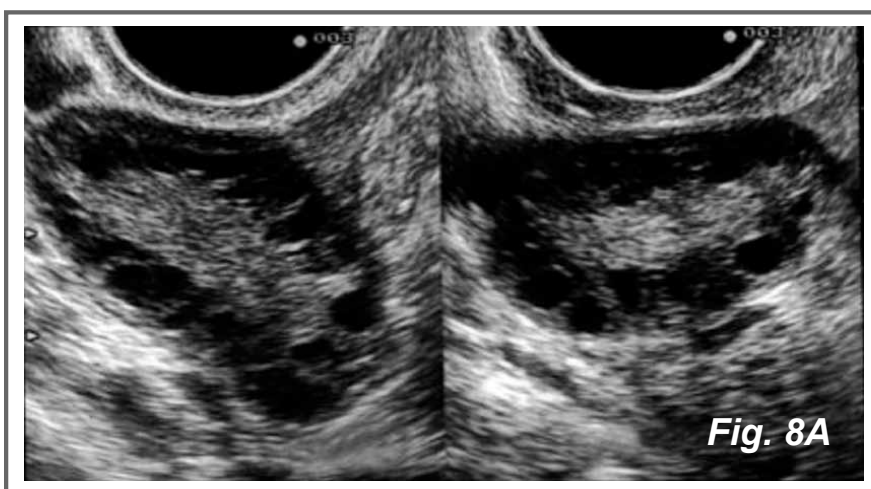
**BIZU**

CAI NA PROVA O QUE AUMENTA E O QUE DIMINUI NA SOP!

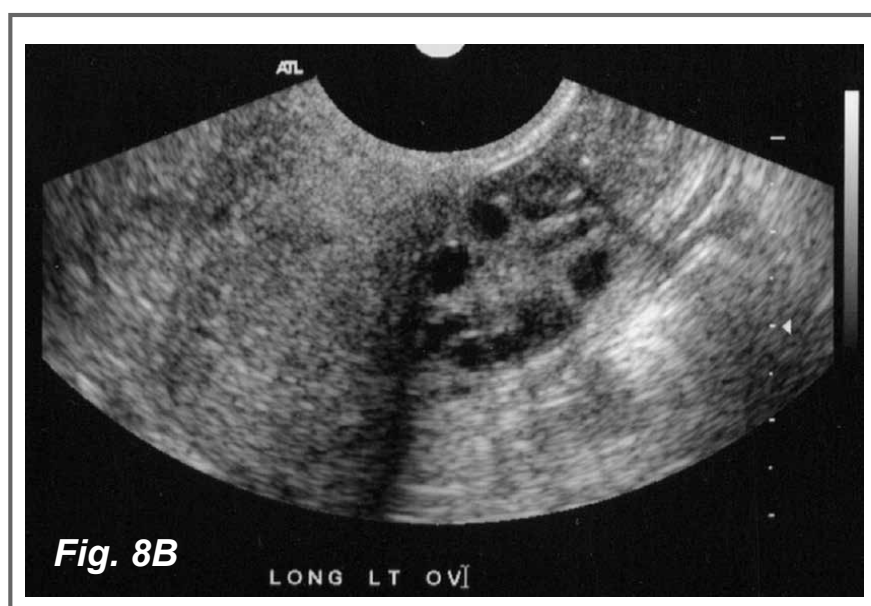
A SHBG diminui, o FSH está normal ou diminuído e resto aumenta.

EXAMES DE IMAGEM

➤ **ULTRASSONOGRRAFIA PÉLVICA TRANSVAGINAL:** pelo menos um dos seguintes achados deve estar presente: 12 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado ($> 10 \text{ cm}^3$) – **FIGURAS 8A** e **8B**. Pelo menos um destes achados deve estar presente.



A aparência subjetiva de micropolicistose ovariana não deve ser considerada isoladamente como critério diagnóstico, pois aproximadamente 20% das mulheres saudáveis apresentam ovários com características de SOP à ultrassonografia e apenas uma minoria destas mulheres apresenta hiperandrogenismo e irregularidade menstrual.



VIDEO

ESTUDO HISTOPATOLÓGICO DO ENDOMÉTRIO

➤ **HISTEROSCOPIA (HSC) E BIÓPSIA ENDOMETRIAL:** A avaliação da cavidade uterina com biópsia endometrial é recomendável nas mulheres com mais de 35 anos e sangramento anormal e em mulheres mais jovens com sangramento anovulatório refratário aos tratamentos hormonais, devido ao risco de hiperplasia e câncer de endométrio.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS**DEFINIÇÃO DE SOP**

Em 2003, na cidade de Rotterdam na Holanda, em uma reunião de consenso entre a *European Society for Human Reproductive Medicine* (ESHRE) e a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) (*The Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*, 2004) foi redefinido o conceito de SOP (**Tabela 11**). As mulheres afetadas devem apresentar pelo menos dois dos seguintes critérios:

- (1) Oligo-ovulação ou anovulação;
- (2) Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico;
- (3) Ovários policísticos identificados ao exame ultrassonográfico. 📺

No entanto, como outras condições podem resultar em oligo/anovulação e/ou excesso de androgênios, como a hiperplasia suprarrenal congênita, tumores secretores de androgênios, hiperprolactinemia, hipotireoidismo, entre outras, a SOP, atualmente, é um diagnóstico de exclusão.

Tab. 11

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SOP
ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003 Apresentar duas das seguintes condições: <ol style="list-style-type: none"> 1. Oligo-ovulação ou anovulação 2. Sinais clínicos e/ ou bioquímicos de hiperandrogenismo 3. Ovários policísticos (com exclusão de distúrbios relacionados)
NIH (1990) Apresentar as seguintes condições: <ol style="list-style-type: none"> 1. Oligo-ovulação 2. Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia (com exclusão de distúrbios relacionados)
AE-PCOS (2009) <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperandrogenismo: hirsutismo e/ ou hiperandrogenemia e 2. Disfunção ovariana: oligo-ovulação e/ ou ovários policísticos e 3. Exclusão de outras causas de excesso de androgênio <p>AE-PCOS = Androgen Excess and PCOS Society; ASRM = American Society of Reproductive Medicine; ESHRE = European Society of Human Reproduction and Embryology; NIH = National Institutes of Health. PCOS = polycystic ovarian syndrome. Reproduzida de Azziz, 2009; The Rotterdam ESHRE/ ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004; Zawadzki, 1990.</p> <p>OBS.: A tendência mais atual é empregar os Critérios de Rotterdam para diagnóstico de SOP.</p>

IMPORTANTE**CRÍTICA AOS CRITÉRIOS DE ROTTERDAM**

1ª crítica: A resistência insulínica não foi levada em consideração.

2ª crítica: Paciente com hirsutismo leve e ovários policísticos à ultrassonografia, mesmo com ciclos regulares e ovulatórios, seria considerada portadora de síndrome dos ovários policísticos.

3ª crítica: Uma paciente sem evidências de hiperandrogenismo pode ser diagnosticada como portadora de SOP.

Os critérios de Rotterdam formam um espectro mais amplo do que os da conferência de 1990 do *National Institutes of Health* (NIH). A conferência do NIH definiu a SOP como disfunção ovulatória com hiperandrogenismo clínico e/ou hiperandrogenemia, sem levar em consideração o aspecto ultrassonográfico dos ovários (**Tabela 11**).

Por fim, uma terceira organização – *The Androgen Excess and PCOS Society* (AE-PCOS) também definiu critérios para a SOP em 2009, mas são semelhantes aos definidos em Rotterdam (**Tabela 11**).

HIPERTECOSE OVARIANA E SÍNDROME HAIRAN

Em geral, a hipertecose ovariana é considerada uma forma mais grave da SOP. Ela é uma condição rara que se caracteriza por ninhos de células tecais luteinizadas distribuídos pelo estroma ovariano. As mulheres afetadas apresentam-se com hiperandrogenismo grave e, ocasionalmente, sinais evidentes de virilização, como clitoromegalia, calvície frontal e engrossamento da voz.

Além disso, caracteristicamente, encontra-se grau muito maior de resistência insulínica e de acantose nigricante.

A síndrome de acantose nigricante hiperandrogênica resistente à insulina (HAIRAN, de *Hyperandrogenic-Insulin Resistant-Acanthosis Nigricans*) não é comum e se caracteriza pela presença de hiperandrogenismo acentuado, resistência insulínica e acantose nigricante. A etiologia do distúrbio não é muito clara.



MEMORIZE

A hipertecose e a síndrome HAIRAN são fenótipos exagerados da SOP. O tratamento delas é idêntico ao da SOP.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A SOP representa um diagnóstico de exclusão. Seu diagnóstico diferencial abrange afecções que podem cursar com hiperandrogenismo (**Tabela 12**).

Tab. 12

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	EXAMES CONFIRMATÓRIOS
• Gravidez	• Beta-hCG
• Hipotireoidismo	• TSH
• Hiperprolactinemia	• Prolactina
• Hiperplasia adrenal congênita por 21-hidroxilase	• 17-OH-progesterona (anormal se maior que 200 ng/dl)*
• Tumor ovariano	• Testosterona > 200 ng/dl
• Tumor adrenal	• S-DHEA > 700 mcg/dl
• Síndrome de Cushing	• Excreção de Cortisol em 24h > 300 mcg/dia

* caso elevada, deve-se realizar o teste com ACTH. Um resultado maior que 800 ng confirma a deficiência de 21-hidroxilase, dispensando quaisquer outros testes complementares.

REPERCUSSÕES CLÍNICAS

Recentemente, demonstrou-se que a SOP é uma condição multissistêmica que está associada a consequências em curto e em longo prazo.

Tab. 13

CONSEQUÊNCIAS DA SOP
Consequências em curto prazo Obesidade Infertilidade Menstruação irregular Dislipidemia Hirsutismo / acne / alopecia androgênica Intolerância à glicose/ acantose nigricante
Consequências em longo prazo Diabetes mellitus Câncer endometrial Doença cardiovascular

• **DISLIPIDEMIA:** Este é um achado comum na SOP e inclui o aumento do colesterol total, triglicerídeos, LDL e baixos níveis de HDL e apoproteína A-I.

• **DIABETES MELLITUS:** Pacientes com SOP possuem vários fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes, tais como: obesidade, alterações na atividade da insulina (resistência e disfunção nas células betapancreáticas) e história familiar de *diabetes mellitus* tipo 2.

• **HIPERPLASIA ENDOMETRIAL / CÂNCER DE ENDOMÉTRIO:** Pacientes com SOP e oligo ou amenorreia em virtude do estímulo estrogênio sobre o endométrio sem a oposição da progesterona podem desenvolver estas afecções.

• **FIBRINÓLISE DIMINUÍDA:** Pacientes com SOP apresentam uma elevação dos níveis circulantes do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1).

- **HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS):** Há uma maior incidência de HAS nas pacientes com SOP.
- **DOENÇA CARDIOVASCULAR:** Há uma maior prevalência de aterosclerose e doença cardiovascular nas pacientes com SOP e um aumento de sete vezes do risco estimado de infarto agudo do miocárdio.
- **CÂNCER DE MAMA / CÂNCER DE OVÁRIO:** O estado hiperestrogênico sem oposição da progesterona aumenta o risco de câncer de mama e câncer de ovário de duas a três vezes.

Pelos motivos expostos, a paciente com SOP deve ser preferencialmente acompanhada por uma equipe multidisciplinar.

TRATAMENTO

A SOP pode apresentar ampla gama de sinais e sintomas. Isto reforça a importância da pesquisa das principais queixas da paciente. De modo geral, as irregularidades menstruais e a infertilidade são as queixas dominantes. Porém,

devemos fornecer abordagem médica abrangente para estas pacientes, pois como anteriormente exposto, a concomitância de outras comorbidades é frequente, como a hiperinsulinemia e a dislipidemia.

Acompanhamento psicológico pode ser necessário, pois a autoestima das pacientes pode estar afetada. A presença de obesidade e de manifestações clínicas de hiperandrogenismo influencia negativamente a feminilidade.

Em linhas gerais, o tratamento da paciente com SOP depende do objetivo final e da gravidade da disfunção endócrina:

- Controle da irregularidade menstrual.
- Tratamento do hirsutismo.
- Desejo de gestação.
- Manejo da resistência insulínica.

Na prática clínica, pode existir mais de um objetivo. No entanto, do ponto de vista didático, vamos separá-los para facilitar o seu estudo.

O algoritmo da **FIGURA 9** resume a abordagem terapêutica da SOP.



CONTROLE DA IRREGULARIDADE MENSTRUAL

Frequentemente, estas pacientes apresentam oligomenorreia ou amenorreia, devido ao *deficit* de produção de progesterona resultante da anovulação crônica. Há risco de afecções endometriais à custa de estímulo estrogênico prolongado.

Além disso, algumas pacientes apresentam obesidade, que contribui ao estímulo endometrial devido à conversão periférica (tecido adiposo) de androgênios (aumentados na SOP) em estrogênios. É fundamental redução de perda corporal nas pacientes obesas, a prescrição de medicamentos que regularizem o ciclo menstrual e controlem a influência estrogênica sobre o endométrio.

REDUÇÃO DE PESO CORPORAL

A perda de peso é a recomendação inicial para pacientes obesas. Ela diminui a insulina, o que conseqüentemente reduz o estímulo à produção de androgênio promovido pela mesma (lembrar dos receptores de IGF nas células da teca). Além disso, ela aumenta a SHBG. Se a hiperinsulinemia diminui a produção de SHBG, a queda da insulina anula o efeito negativo sobre a produção de SHBG, e termina restaurando o equilíbrio. A redução sustentada de 5% do peso inicial promove melhora do quadro clínico e o retorno dos ciclos ovulatórios, devido à redução da resistência insulínica.

Dieta hipocalórica bem balanceada associada a um programa de exercícios físicos e a manutenção de um peso adequado são medidas essenciais para o controle da dislipidemia, para a prevenção de doenças cardiovasculares e de *diabetes mellitus* tipo 2.

Cabe aqui ressaltar que não é necessário alcançar o peso ideal. A perda de peso modesta, de apenas 5%, ajuda a reduzir significativamente a testosterona livre calculada ou biodisponível, a restaurar a ovulação e a fertilidade em mais de 75% das mulheres.

TRATAMENTO HORMONAL COM ANTICONCEPCIONAIS COMBINADOS ORAIS (ACO)

O tratamento de primeira linha para irregularidades na menstruação consiste no emprego de Anticoncepcionais Combinados Orais (ACO), cuja função é induzir ciclos menstruais regulares. Os ACO também conferem proteção contraceptiva, o que torna este medicamento de eleição em mulheres com SOP com este objetivo.



ATENÇÃO

INÍCIO DO TRATAMENTO COM ACO

No início do tratamento, se a última menstruação tiver ocorrido há mais de quatro semanas, há indicação de teste de gravidez.

Se o resultado for negativo, uma das opções é o uso de progesterona para desencadear sangramento menstrual antes de iniciar o tratamento com ACO.

Os esquemas usuais são: 10 mg/dia de acetato de Medroxiprogesterona (MPA), por via oral, durante 10-12 dias; 10 mg de MPA, por via oral, durante cinco dias; ou 200 mg/dia de progesterona micronizada, por via oral, durante dez dias.

Teoricamente, a preferência é pelos ACO que contenham progestógenos com menos proprie-

dades androgênicas. Tais progestinas incluem a norentindrona; a ciproterona; progestogênio de terceira geração, como norgestimato ou desogestrel; ou a progesterona mais recente, drosiprenona. Entretanto, nenhum ACO se mostrou superior aos demais na redução do hirsutismo.

Os contraceptivos orais diminuem a produção adrenal e ovariana de androgênios e o crescimento de pelos em quase dois terços das pacientes hirsutas.

Alguns dos benefícios do emprego destes medicamentos no manejo da SOP incluem:

- Supressão do LH pelo componente progestínico do ACO que resulta em menor produção ovariana de androgênios.
- Aumento da produção hepática de SHBG pelo componente estrogênico do ACO, que diminui a concentração de testosterona livre.
- Redução dos níveis circulantes de androgênios, incluindo os níveis de S-DHEA, o qual, em parte, é independente dos efeitos do LH e da SHBG.
- Diminuição da conversão de testosterona e di-hidrotestosterona (DHT) na pele mediante inibição da 5-alfa redutase.
- Efeito antagonista da progesterona sobre o efeito proliferativo endometrial do estrogênio que, conseqüentemente, reduz o risco de hiperplasia endometrial pela presença de estrogênio sem oposição.

TRATAMENTO HORMONAL COM PROGESTÓGENOS

Em pacientes que não sejam candidatas ao uso de métodos combinados, recomenda-se o uso de progestógenos. É importante ressaltar que os derivados da 19-nortestosterona não devem ser empregados devido a sua maior ação androgênica.

● PROGESTÁGENOS CÍCLICOS:

O controle da irregularidade menstrual pode ser alcançado com o uso de progestógenos durante 10 a 14 dias por mês.

Os medicamentos recomendados consistem no **acetato de medroxiprogesterona** (5 a 10 mg/dia) VO, o **acetato de nomegestrol** (5 mg/dia) VO ou a **progesterona micronizada** (200 a 400 mg/dia), por via oral, durante 12 dias.

As pacientes devem ser informadas de que o uso intermitente de progesterona não reduz sintomas como acne e hirsutismo, nem garante a contracepção.

● ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA DE DEPÓSITO:

A administração de 150 mg de MPA por via intramuscular trimestralmente afeta diretamente

o eixo hipotálamo-hipófise, pela diminuição da produção de GnRH e da liberação de gonadotrofinas pela adeno-hipófise, que reduz a produção ovariana de testosterona e estrogênio.

O crescimento de pelos é reduzido em até 95% das pacientes.

Os efeitos colaterais do tratamento incluem amenorreia, diminuição da densidade mineral óssea e ganho de peso, depressão, retenção hídrica, cefaleia e disfunção hepática.

TRATAMENTO DO HIRSUTISMO

O objetivo principal do tratamento do hirsutismo é reduzir os níveis androgênicos para evitar novas conversões de pelos finos não pigmentados em pelos terminais. No entanto, há de se lembrar que os tratamentos clínicos não conseguem eliminar o crescimento de pelos normais já presentes. Para o diagnóstico do hirsutismo e acompanhamento do tratamento utilizamos a Escala de Ferriman e Gallwey.

Além disso, devemos alertar as pacientes que os resultados terapêuticos não são atingidos rapidamente. Pode ser necessário o tratamento por três a seis meses, antes que a melhora clínica seja identificada. Por esta razão, os ginecologistas têm que estar familiarizados com os métodos de remoção temporária de pelos.

ANTICONCEPCIONAIS COMBINADOS ORAIS E PROGESTOGÊNIO ORAL

Os ACO são eficazes no restabelecimento da regularidade menstrual e na redução da produção de androgênios ovarianos. Como efeito adicional, o componente estrogênico dessas pílulas eleva os níveis de SHBG e, com seus níveis mais elevados, há maior ligação de testosterona livre que, dessa forma, se torna biologicamente indisponível no folículo piloso.

Novamente, vale lembrar que o progestogênio deve ter propriedades antiandrogênicas. E, neste contexto, merece destaque o acetato de ciproterona.

● ACETATO DE CIPROTERONA:

O acetato de ciproterona é um progestogênio sintético derivado da 17-hidroxiprogesterona com potentes propriedades antiandrogênicas de ação periférica. O mecanismo de ação primário é a inibição competitiva da testosterona e da DHT em nível dos receptores androgênicos.

Ele pode ser empregado isoladamente (Androcur®) na dose de 50 a 100 mg/dia. E uma vez obtida a melhora clínica satisfatória, deve-se manter o efeito terapêutico com a menor dose possível. Também pode ser administrado na forma de estrogênio e progesterona combinados

(35 mcg de etinilestradiol e 2 mg de acetato de ciproterona – Diane 35® e Selena®).

Os efeitos colaterais incluem fadiga, ganho ponderal, diminuição da libido, sangramento irregular, náusea e cefaleias. Esses sintomas são menos frequentes quando se acrescenta etinilestradiol.

FINASTERIDA

É um inibidor específico da atividade da enzima 5 alfa-redutase tipo 2. Este medicamento não impede a ovulação nem causa irregularidade menstrual. A maioria dos estudos empregou doses diárias de 5 mg/dia e concluiu que este medicamento isoladamente é pouco efetivo no tratamento do hirsutismo.

Assim, os ACO associados à finasterida são mais eficazes na redução do hirsutismo do que a finasterida isolada. A melhora do hirsutismo na presença de níveis crescentes de testosterona é evidência convincente de que é a ligação da DHT, e não da testosterona, ao receptor androgênico, a responsável pelo crescimento de pelos.

ESPIRONOLACTONA

É um antagonista específico da aldosterona, com ligação competitiva aos receptores da aldosterona na região tubular do rim. Pode ser empregado na dose de 50 a 100 mg, duas vezes ao dia.

Conseqüentemente, é um diurético poupador de potássio eficaz, cuja eficácia no tratamento do hirsutismo baseia-se em:

- inibição competitiva de DHT em nível do receptor intracelular;
- supressão da biossíntese de testosterona por uma diminuição das enzimas CYP;
- aumento do catabolismo androgênico, com aumento da conversão periférica de testosterona em estrona;
- inibição da atividade da 5-alfa redutase cutânea.

O efeito colateral mais comum deste medicamento é a irregularidade menstrual. Raramente, há outros efeitos colaterais como mastodínia ou queda de cabelo. Como ela pode aumentar os níveis séricos de potássio, seu emprego não é recomendado em pacientes com insuficiência renal ou hipercalcemia.

TRATAMENTO COSMÉTICO

Com frequência, o hirsutismo é tratado por meios mecânicos, como depilação e técnicas de epilação.

● DEPILAÇÃO:

Refere-se à remoção de pelos rente à superfície da pele, não atingindo as porções internas

dos folículos pilosos. Raspar os pelos é a forma mais comum e não exacerba o hirsutismo, contrariando o mito de que aumentaria a densidade dos folículos pilosos. Como opção, os depiladores químicos tópicos também são muito eficazes. Esses produtos contêm tioglicolato de cálcio, nas formas de gel, creme, loção, aerossol e *roll-on*. Esse agente rompe as ligações dissulfeto entre as cadeias proteicas, provocando quebra dos pelos, facilitando sua eliminação da superfície da pele.

• **EPILAÇÃO:**

Consiste na remoção por extração dos pelos inteiros, incluindo as porções abaixo da pele, como parte do bulbo piloso. Inclui como técnicas o uso de pinça, cera, linha, eletrólise, *laser* e luz intensa pulsada.

ATENÇÃO

TRATAMENTO COSMÉTICO COM ELETRÓLISE OU LASER

👁️ O tratamento cosmético por eletrólise ou *laser* deve ser realizado após um período mínimo de seis meses de tratamento clínico.

DESEJO DE GESTAÇÃO

O algoritmo “Abordagem da Indução da Ovulação em Pacientes com SOP” (**FIGURA 10**) resume a conduta terapêutica nas pacientes com aspirações reprodutivas.

CITRATO DE CLOMIFENO

Nos casos de infertilidade, a droga de primeira escolha é o Citrato de Clomifeno (CC), iniciado na dose de 50 mg ao dia, por cinco dias, a partir do terceiro ou quinto dia do ciclo menstrual.

O monitoramento do ciclo por meio da ultrasonografia transvaginal seriada é recomendado, e visa acompanhar o crescimento folicular e determinar o melhor momento para orientar o coito. Além disso, possibilita a avaliação do desenvolvimento endometrial e documenta a ocorrência de ruptura folicular.

Este medicamento possui alguns efeitos indesejáveis, a saber: efeitos antiestrogênicos no muco cervical e no endométrio, que podem comprometer as taxas de gravidez; gestações múltiplas e hiperestímulo ovariano. Estes dois últimos efeitos não são muito comuns com o emprego destas medicações, embora possam ocorrer.

As principais contraindicações ao uso desta droga incluem: presença de cisto ovariano não relacionado à SOP (ex.: endometrioma); hepatopatias; tumor hipofisário; disfunções adrenais e tireoidianas não controladas; gravidez; sangramento uterino anormal de origem indeterminada.

ATENÇÃO

Dexametasona ou Prednisona podem ser prescritos em conjunto com o citrato de clomifeno nas pacientes que apresentam maior produção androgênica de origem adrenal.



Fig. 10

Em pacientes com hirsutismo ou com concentrações elevadas de androgênios, pode-se associar dexametasona ou prednisona. Esta manobra tem o objetivo de diminuir o pico noturno de ACTH, visando diminuir os androgênios foliculares.

GONADOTROFINAS

Estes medicamentos estão indicados nas pacientes que não respondem a doses de até 100 a 150 mg ao dia de citrato de clomifeno.

O monitoramento do ciclo é obrigatório para acompanhamento do desenvolvimento folicular. Cabe salientar que o estímulo ovariano com esses medicamentos deve ser cuidadoso pelo risco maior de gestação múltipla e de hiperestímulo ovariano, cuja incidência é maior em pacientes com SOP.

A administração de análogos do GnRH antes da administração de gonadotrofinas parece reduzir as chances de abortamento, devido à supressão do LH e à redução dos níveis de androgênios.



ATENÇÃO

As gonadotrofinas podem ser utilizadas nas pacientes com resistência ao clomifeno. O uso destes medicamentos requer realização de exames ultrassonográficos seriados e dosagem de estradiol sérico, pelo risco de ocorrer a síndrome do hiperestímulo ovariano.

As pacientes com SOP apresentam maior risco para o hiperestímulo ovariano, bem como as com idade inferior a 35 anos, baixo peso, níveis elevados de estradiol, múltiplos folículos e que receberam gonadotrofina coriônica humana para ovulação e/ou suporte da fase lútea do ciclo. Trata-se de complicação da indução ovulatória, onde há importante aumento do volume ovariano e perda de líquido do espaço intravascular para o extravascular devido ao incremento da permeabilidade vascular. Ascite, derrame pleural, derrame pericárdico, hemoconcentração, fenômenos tromboembólicos e insuficiência renal podem estar presentes nos quadros graves. Nos casos leves, discreta distensão abdominal, dor pélvica e sintomas digestivos estão presentes.

Os custos da utilização de gonadotrofinas são elevados, limitam sua utilização em maior escala.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

• RESSECÇÃO EM CUNHA DO OVÁRIO BILATERAL (CIRURGIA DE THALLER)

Esta abordagem acarreta apenas uma redução transitória dos níveis de androstenediona e uma redução mínima da testosterona plasmática. Os estudos atuais mostraram baixas taxas de gravidez, provavelmente pela dimi-

nuição da reserva funcional ovariana e pela maior incidência de aderências periovarianas. Portanto, em virtude das complicações quanto às aderências tuboperitoneais e de suas repercussões sobre a saúde reprodutiva das pacientes, não há justificativa para indicação deste procedimento no manejo atual da SOP.

• DRILLING OVARIANO OU ELETROCAUTERIZAÇÃO LAPAROSCÓPICA:

O *drilling* ovariano (**FIGURA 11**) consiste na cauterização laparoscópica ovariana com eletrodo monopolar. Consiste na realização de quatro a dez cauterizações das gônadas, por 2-4 segundos com corrente elétrica monopolar. O número de cauterizações é dependente do volume ovariano. Este procedimento apresenta altas taxas de ovulação e de gravidez. Regula o funcionamento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário, com diminuição dos níveis androgênicos cerca de 6 a 24 horas após o procedimento.

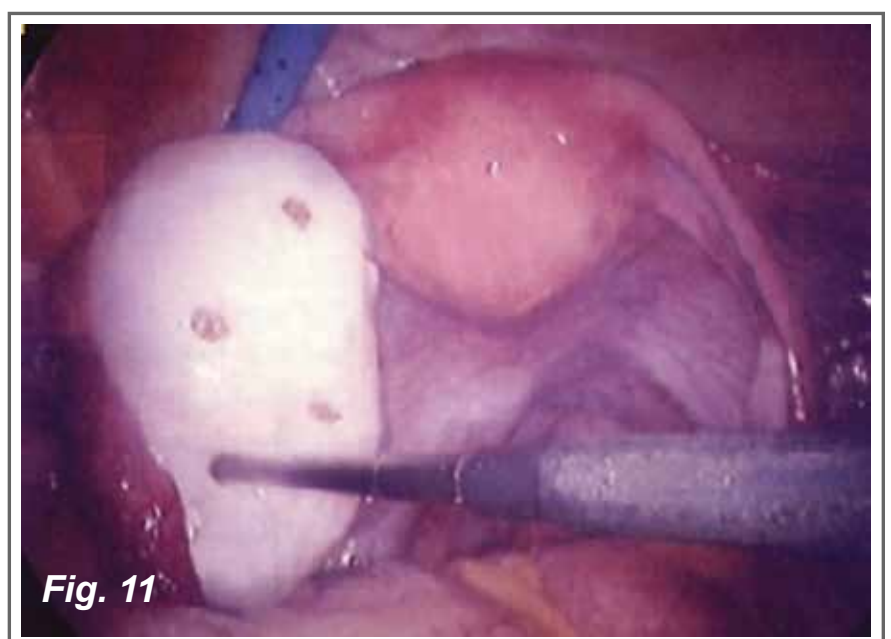


Fig. 11



VIDEO

Essa modalidade de tratamento cirúrgico possui como desvantagens a formação de aderências pós-operatórias e a destruição de folículos ovarianos, com repercussões em longo prazo na reserva ovariana.

Na prática clínica, só é realizada quando a paciente apresenta uma outra indicação para realização da videolaparoscopia, principalmente nos casos de SOP resistente ao citrato de clomifeno. A maioria das séries descreve diminuição das concentrações de androgênios e LH e aumento das concentrações de FSH.

MANEJO DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Como a hiperinsulinemia parece ter um papel na anovulação associada à SOP, o tratamento com sensibilizadores da insulina pode desviar o equilíbrio endócrino em direção à ovulação e à gravidez, sejam administrados isoladamente ou associados a outras opções terapêuticas.

METFORMINA

É uma das drogas que atuam na resistência insulínica. A metformina é uma biguanida que

atua preliminarmente suprimindo a glicogênese hepática, aumentando a sensibilidade periférica à insulina e diminuindo a absorção intestinal de glicose. Em virtude da associação entre síndrome metabólica e SOP, sugeriu-se que a metformina pode ser um agente de primeira linha adequado para indução da ovulação. De qualquer forma, seja isoladamente ou associado ao citrato de clomifeno, a perda ponderal deve ser incentivada.

As metanálises com uso da metformina na SOP mostram resultados positivos na ocorrência da ovulação. Ela reduz os níveis séricos de insulina e, conseqüentemente, de testosterona e restaura a função ovulatória e a ciclicidade menstrual. A dose recomendada é de 1500 mg, divididos preferencialmente em três tomadas. Esta dose aumenta as taxas de ovulação tanto espontaneamente como quando é associada ao citrato de clomifeno. Também é descrita na literatura uma superioridade da metformina associada ao citrato de clomifeno, em comparação ao uso de cada droga isoladamente.

Cerca de 20% das pacientes com SOP são refratárias ao uso do Citrato de Clomifeno. Neste caso, a adição de Metformina ao Citrato de Clomifeno representa uma estratégia terapêutica comum e eficaz. É importante salientar que o uso de Metformina pode provocar acidose láctica em uma pequena parcela das usuárias. Assim, aquelas pacientes que apresentam aumento do risco de desenvolvimento de acidose láctica (doença renal ou hepática, alcoolismo, insuficiência cardíaca tratada com furosemida, entre outras), não devem receber Metformina. A medicação geralmente é iniciada na dose de 500 mg/dia para minimizar os efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, distensão abdominal, flatulência) e deve ser paulatinamente aumentada. Tão logo seja atingida a dose terapêutica 500 mg de 8/8 horas, deve ser iniciado o citrato de clomifeno por cinco dias, a partir do terceiro ou quinto dia do ciclo menstrual. Aproximadamente 5 a 10% das pacientes com SOP são refratárias ao uso da combinação Citrato de Clomifeno + Metformina. Neste caso, deve-se individualizar caso a caso, e indicar o *drilling* ovariano ou a indução com gonadotrofinas ou até mesmo reprodução assistida de alta complexidade. Assim, há indicação para uso da Metformina nas pacientes com resistência insulínica documentada ou nas refratárias ao uso do Citrato de Clomifeno.

Os efeitos colaterais gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e distensão abdomi-

nal, muitas vezes limitam seu uso. O fármaco não deve ser administrado a mulheres com níveis séricos elevados de creatinina.

A alta incidência de abortamentos espontâneos em pacientes com SOP merece atenção. A possível diminuição proporcionada por sensibilizadores à insulina sugere que esses agentes podem ser benéficos em associação com as gonadotrofinas na indução da ovulação ou na fertilização *in vitro*. As pacientes com quadro de abortamento precoce apresentam baixos níveis de glicodelina circulante (que tem efeitos imunomodulares protegendo o feto em desenvolvimento) e de proteína de ligação à IGF (IGFBP-I). O emprego de metformina aumenta os níveis de ambos os fatores, o que pode explicar a redução nas taxas de abortamento espontâneo.

A metformina é considerada uma droga categoria B para uso na gestação, ou seja, estudos controlados em animais não demonstraram efeitos sobre o feto, embora inexistem estudos em mulheres, OU, estudos em animais demonstraram efeitos danosos sobre o feto, não confirmados por estudos em mulheres. Além disso, estudos recentes constataram a diminuição da incidência de abortamento espontâneo e do desenvolvimento de diabetes gestacional nas pacientes com SOP que engravidaram.


Não existem, até o momento, evidências definitivas para recomendar a metformina para pacientes sem desejo de gravidez com o propósito de regularizar os ciclos, melhorar o hirsutismo ou prevenir complicações futuras.

TIAZOLIDINEDIONAS

As tiazolidinedionas, também conhecidas como glitazonas, formam outra classe de medicamentos usada em pacientes com DM e incluem a rosiglitazona e pioglitazona. Esses agentes ligam-se aos receptores insulínicos nas células de todo o corpo, tornando-as mais responsivas à insulina e reduzindo, conseqüentemente, os níveis séricos de insulina e de glicose.

De forma semelhante à metformina, demonstrou-se que a rosiglitazona e pioglitazona melhoram a função ovulatória em algumas pacientes. Entretanto, as glitazonas são medicamentos categoria C e, portanto, devem ser usadas como agentes indutores da ovulação em casos raros, devendo ser suspensas assim que se confirme a gravidez.

DIVERGÊNCIAS NA LITERATURA

- A SEGUIR, APRESENTAREMOS ALGUMAS DAS DIVERGÊNCIAS ENCONTRADAS SOBRE A SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS. ALGUMAS DELAS JÁ FORAM EXPLORADAS NAS PROVAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA. POR ESTA RAZÃO, VALE SEMPRE A PENA CONFERIR AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DAS PROVAS DE GINECOLOGIA DOS CONCURSOS QUE VOCÊ IRÁ SE SUBMETER. FIQUE DE  NELAS!



FIQUE DE OLHO!

DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

Fisiopatologia do Compartimento Hipotálamo-Hipófise

WILLIAMS DE GINECOLOGIA (2012) E ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011):

Há um aumento na sensibilidade hipofisária ao GnRH, que leva a um aumento na frequência e na amplitude dos pulsos de LH. Isso justifica o aumento nas concentrações de LH e a resposta exagerada do LH ao GnRH, que é característica na síndrome.

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS (2008):

A fisiopatologia envolve uma dessensibilização parcial da hipófise devido a uma frequência aumentada da secreção de GnRH. Isso leva a um aumento na frequên-

cia e na amplitude dos pulsos de LH, que mantém relação com níveis estrogênicos (inicialmente androgênicos que, em parte, sofrem aromatização).

TRATADO DE GINECOLOGIA (BEREK & NOVAK, 15ª Ed., 2012 E 14ª Ed., 2008):

Um aumento na frequência de pulso de LH em relação à fase folicular normal é resultado do aumento da frequência de pulso de GnRH.

OBS. 1: NÃO É POSSÍVEL CONCLUIR SE HÁ UM AUMENTO DA SENSIBILIDADE DA HIPÓFISE AO GnRH OU UMA DESENSIBILIZAÇÃO PARCIAL. OS OUTROS LIVROS DIDÁTICOS NÃO ENTRAM NO MÉRITO DESSA QUESTÃO. ELES SÓ INFORMAM QUE HÁ UM AUMENTO NA AMPLITUDE E FREQUÊNCIA DA SECREÇÃO DE LH.

OBS. 2: TENHA MUITO CUIDADO AO RESPONDER QUESTÕES QUE ENVOLVAM A FISIOPATOLOGIA DA SOP NO EIXO.



FIQUE DE OLHO!

DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

Critérios Diagnósticos da Síndrome Metabólica

TRATADO DE GINECOLOGIA (BEREK & NOVAK, 15ª Ed., 2012 E 14ª Ed., 2008)

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME METABÓLICA	
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL	> 88,9 cm
TRIGLICERÍDEOS	> 150 mg/dl
HDL-COLESTEROL	< 50 mg/dl
PA	> 130 x 85 mmHg
GLICEMIA DE JEJUM:	110 a 126 mg/dl 2h após 75 g de dextrosol: 140 a 199 mg/dl

OBS.: A presença de pelo menos três dos critérios descritos confirma o diagnóstico.



FIQUE DE OLHO!

DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

Ovários Policísticos nos Critérios de Rotterdam

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2011):

Informa como alterações ultrassonográficas típicas da SOP para diagnóstico: Ovários policísticos à ultrassonografia: 12 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro **E** volume ovariano aumentado (> 10 cm³).

ROTINAS EM GINECOLOGIA (2006):

Informa como alterações ultrassonográficas típicas da SOP para diagnóstico: Ovários policísticos à ultrassonografia: 12 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro **OU** volume ovariano aumentado (> 10 cm³).

TRATADO DE GINECOLOGIA (BEREK & NOVAK, 15ª Ed., 2012):

Apresenta a informação dos Critérios de Rotterdam (2003), mas não detalha a definição de ovários policísticos.

TRATADO DE GINECOLOGIA (BEREK & NOVAK, 14ª Ed., 2008):

Usa o critério do *National Institutes of Health and Human Development* e não entra no mérito dessa divergência.

GINECOLOGIA AMBULATORIAL BASEADA EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS (2008):

Informa como alterações ultrassonográficas típicas da SOP para diagnóstico: Ovários policísticos à ultrassonografia: 12 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro **E/OU** volume ovariano aumentado (> 10 cm³).

WILLIAMS DE GINECOLOGIA (2012) E MANUAL DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA SOGIMIG (2012):

Apresenta apenas a informação de ovários policísticos à ultrassonografia.

MANUAL PARA CONCURSOS/TEGO DA SOGIMIG (2007):

Informa como alterações ultrassonográficas típicas da SOP para diagnóstico: Ovários policísticos à ultrassonografia: 12 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro **OU** volume ovariano aumentado (> 10 cm³).

GINECOLOGIA – UNIFESP (2009):

Não define as alterações ultrassonográficas típicas da SOP.

REVISED 2003 CONSENSUS ON DIAGNOSTIC CRITERIA AND LONG-TERM HEALTH RISKS RELATED TO POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (FERTILITY AND STERILITY, 2004):

Informa como alterações ultrassonográficas típicas da SOP para diagnóstico: Ovários policísticos à ultrassonografia: 12 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro **E/OU** volume ovariano aumentado (> 10 cm³).

OBS. 1: NOTE QUE TEM LIVROS QUE COLOCAM “E”, LIVROS QUE COLOCAM “OU” E LIVROS QUE COLOCAM “E/OU” NOS CRITÉRIOS ULTRASSONOGRÁFICOS.

OBS. 2: A FONTE ORIGINAL (ARTIGO DA FERTILITY) COLOCA “E/OU”.

OBS. 3: MAS VOCÊ PRECISA SABER QUE BASTA O ACHADO DE 12 OU MAIS FOLÍCULOS MEDINDO 2 A 9 MM DE DIÂMETRO **OU** VOLUME OVARIANO AUMENTADO (> 10 cm³) PARA SE CONSIDERAR UMA ALTERAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA TÍPICA DA SOP. NÃO SÃO NECESSÁRIOS OS DOIS ACHADOS SIMULTANEAMENTE.



FIQUE DE
OLHO !

DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

Crítérios Diagnósticos para SOP

TRATADO DE GINECOLOGIA (BEREK & NOVAK, 14ª ED., 2008)

CONSENSO MODIFICADO DO NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH AND CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT	
CRITÉRIOS MAJOR	Anovulação crônica Hiperandrogenemia Sinais clínicos de hiperandrogenismo Exclusão de outras etiologias
CRITÉRIOS MINOR	Resistência insulínica Aparecimento perimenarca de hirsutismo e obesidade Aumento da razão LH:FSH Anovulação intermitente associada com hiperandrogenemia (testosterona livre, S-DHEA)

OBS. 1: Segundo o Tratado de Ginecologia (Berek & Novak's, 2008), as presenças de anovulação e hiperandrogenismo clínico ou laboratorial são suficientes para o diagnóstico da SOP após a exclusão de outras etiologias. O livro não informa quantos critérios minor ou que combinação de critérios major ou minor fazem o diagnóstico de SOP.

OBS. 2: O Tratado de Ginecologia (Berek & Novak's, 2012) já apresenta o critério diagnóstico de Rotterdam (2003). Como essa edição já foi traduzida, este critério deve prevalecer nas provas de residência, motivo pelo qual é a informação disponibilizada em nosso texto.



FIQUE DE
OLHO !

DIVERGÊNCIAS DA LITERATURA

Tratamento Cosmético do Hirsutismo

Segundo os livros Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG (2012) e Manual para Concursos/TEGO da SOGIMIG (2007), o tratamento cosmético por eletrólise ou laser só deve ser realizado após um período mínimo de seis meses de tratamento clínico.

De acordo com o livro Rotinas em Ginecologia (2011), o tratamento cosmético por eletrólise ou laser só deve ser iniciado após um período mínimo de três meses de tratamento clínico, quando os níveis de androgênios já estão estabilizados.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS:

Livros Didáticos:

1. Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO para o médico residente. 1ª ed., Manole, 2016.
2. Te Linde – Atlas de Cirurgia Ginecológica. 1ª ed., Revinter, 2016.
3. Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade (Fritz and Speroff). 8ª ed., Revinter, 2015.
4. Terapêutica Clínica em Ginecologia (HC – FMUSP). 1ª ed., Manole, 2015.
5. Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP). 1ª ed., Atheneu, 2015.
6. Ginecologia de WILLIAMS. 2ª ed., Artmed, 2014.
7. Berek & Novak's Gynecology. 15ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
8. Crispi et al. Tratado de Endoscopia Ginecológica – Cirurgia Minimamente Invasiva. 3ª ed. Revinter, 2012.

9. Hoffman et al. Williams Gynecology. 2ª ed., McGraw--Hill, 2012.
10. Manual de Ginecologia e Obstetrícia da SOGIMIG, 2012.
11. Viana LC e Geber S. Ginecologia. 3ª ed. Medbook, 2012.
12. Anticoncepção, Endocrinologia e Infertilidade, 1ª ed., Coopmed, 2011.
13. Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas – IMIP, Medbook, 1ª edição, 2011.
14. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia. 6ª ed., Artmed, 2011.
15. Speroff L and Fritz M. Clinical Endocrinology and Infertility. 8ª ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
16. Tratado de Ginecologia. Berek & Novak. 14ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
17. Camargos AF, Melo VH, Carneiro MM, Reis FM. Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas, Editora Coopmed, 2ª ed., 2008.
18. SOGIMIG Ginecologia & Obstetrícia – Manual para Concursos/TEGO. 4ª ed., Guanabara Koogan, 2007.
19. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia 5ª ed., Artmed, 2006.
20. Machado LV. Endocrinologia Ginecológica. 2ª ed., Medbook, 2006.
21. Conceição JCJ. Ginecologia Fundamental. 1ª ed., Atheneu, 2005.
22. Speroff L and Fritz M. Clinical Endocrinology and Infertility. 7ª ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
23. Oliveira HC e Lemgruber I. Tratado de Ginecologia da FEBRASGO. Reimpressão Revinter, 2001.
24. Halbe HW. Tratado de Ginecologia. 3ª ed., Roca, 2000.

Artigos:

- 1- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (Fertility and Sterility, 2004).



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO BOTÃO **GABARITO**



O **GABARITO** SERÁ EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

1 – Qual é o progestogênio considerado menos trombogênico?

- Desogestrel, de primeira geração.
- Drospirenona, de última geração.
- Ciproterona, de terceira geração.
- Levonorgestrel, de segunda geração.
- Gestodeno, de quarta geração.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

2 – Adolescente de 17 anos de idade refere nunca ter menstruado. Exame físico: estadiamento puberal pelos critérios de Tanner: M (Mamas) 1 e P (Pelos) 1. Peso = 41 kg, Altura = 145 cm (< percentil 5). Apresenta níveis elevados de FSH (Hormônio Folículo-Estimulante). Qual o diagnóstico mais provável?

- Amenorreia hipotalâmica.
- Disgenesia gonadal.
- Síndrome de insensibilidade androgênica.
- Agenesia dos ductos de Müller.
- Deficiência de 5-alfaredutase.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

3 – Paciente de 24 anos, nuligesta, DUM = há 45 dias, procura atendimento ginecológico, pois está muito incomodada com o aumento de pelos em face, abdome e pernas, que piorou há 2 anos. Além disso, refere irregularidade menstrual desde a menarca. Também apresentou ganho de peso importante com aumento de 20 quilos nos últimos 3 anos. Nega outras queixas. Refere vida sexual ativa, em uso regular de preservativo como método contraceptivo. Nega vícios ou outras doenças concomitantes. Ao exame físico: BEG; corada; peso = 81 kg; altura = 1,65 m; IMC = 29,75 kg/m²; PA = 120 x 80 mmHg; FC = 88 bpm; CA = 98 cm. Índice de Ferriman-Gallwey = 13. Exame físico das mamas e ginecológico: sem alterações. Foram solicitados exames hormonais para diagnóstico: TSH = 2,2 mIU/ml (VN = 0,5 a 4,0 mIU/ml); FSH = 3,1 mIU/ml (VN = 2,8 a 10,5 mIU/ml); Prolactina = 18,0 ng/ml (VN < 25,0 ng/ml); Testosterona = 118 ng/dl (VN < 80 ng/dl); 17-OH-progesterona = 78 ng/dl (VN < 150 ng/dl); DHEA-S = 101 g/dl (VN < 350 µg/dl). Lipidograma normal e TOTG em tempo 0 = 89 mg/dl e em tempo 120min = 130 mg/dl. US transvaginal = útero AVF com 98 cm³; Eco endometrial = 7 mm de espessura; Ovário D = 11,2 cm³, com 14 folículos antrais iniciais e Ovário E = 8,8 cm³, com 10 folículos antrais iniciais. A melhor conduta para o controle da doença, nesse caso, é prescrever:

- Metformina, pois a melhora da intolerância à glicose reduzirá o distúrbio metabólico.
- Contraceptivo combinado oral para melhora do hiperandrogenismo clínico.
- Progestógeno de segunda fase para controle do ciclo menstrual.
- Espironolactona entre o 5° e 14° dia do ciclo, associado à orientação de dieta e atividade física.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

4 – Mulher, 36 anos, nuligesta, comparece à Unidade

Básica de Saúde para orientação contraceptiva. Apresenta enxaqueca sem aura. Faz uso de topiramato para controle das crises de enxaqueca (200 mg/dia). Nega outras doenças. Não tem vícios. Ao exame: PA: 110 x 70 mmHg. IMC: 22 kg/m², exame físico geral e segmentar normal. Exame ginecológico sem alterações. Considerando os critérios de elegibilidade médica da Organização Mundial de Saúde (2015), assinale a alternativa que apresenta opções de métodos anticoncepcionais que podem ser prescritos (categoria 1 e/ou 2) para o caso descrito.

- Pílula de progestogênio, injetável trimestral e Dispositivo Intrauterino (DIU) de cobre.
- Anel vaginal, adesivo e injetável mensal.
- Implante, injetável trimestral e DIU liberador de levonorgestrel.
- Anel vaginal, injetável trimestral e implante.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

5 – Mulher, 18a, com amenorreia há 4 meses tendo anteriormente ciclos menstruais regulares. Não faz uso de medicação. Nega atividade sexual. Relata estar muito ansiosa, pois irá prestar vestibular no próximo mês. Traz ultrassonografia pélvica e dosagem de Prolactina e TSH, todos normais. TRATA-SE DE:

- Amenorreia hipotalâmica e GnRH com pulsatilidade reduzida.
- Síndrome de Sheehan e dosagem de FSH elevada.
- Menopausa precoce e dosagem de FSH elevada.
- Síndrome dos ovários policísticos e dosagem de estradiol elevada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

6 – Mulher, 20a, procura Unidade Básica de Saúde solicitando medicação para anticoncepção de emergência. Relata coito não protegido há 50 horas. Refere ciclos menstruais irregulares e nega outra relação sexual desde a última menstruação. QUANTO À ANTICONCEPÇÃO, A ORIENTAÇÃO CORRETA É:

- A anticoncepção de emergência não está indicada pelo tempo transcorrido.
- A anticoncepção de emergência não está indicada porque os ciclos menstruais irregulares são anovulatórios.
- Aguardar a próxima menstruação para iniciar método anticoncepcional de escolha da paciente.
- Prescrever anticoncepção de emergência para diminuir a possibilidade de gravidez.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP

7 – Com relação à síndrome dos ovários policísticos na adolescência, assinale a alternativa INCORRETA:

- Há irregularidade menstrual.
- Presença de acne e hirsutismo.
- Confirmação diagnóstica pela ultrassonografia pélvica, TC de crânio, dosagem de gonadotrofinas.
- Além dos cistos ovarianos, existe oligo/anovulação.
- Existe maior chance de desenvolver síndrome metabólica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA
AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL - SP

8 - Paciente de 21 anos tem queixa de dismenorria desde a menarca. Deseja também fazer anticoncepção por longo período. Assinale a alternativa que NÃO apresenta um método indicado:

- DIU de cobre.
- DIU com levonorgestrel.
- Implante subdérmico de etonogestrel.
- Anticoncepcional hormonal oral combinado.
- Anticoncepcional com progesterônio isolado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO - RJ

9 - Paciente de 37 anos, 1,60 m e IMC = 24 kg/m², vem apresentando ciclos menstruais irregulares há um ano. DUM: há 10 meses. Gesta II Para I. Último parto há três anos, com hipotonia uterina pós-parto. Exames laboratoriais: duas dosagens séricas de FSH aumentadas; níveis de LH e hormônios tireoidianos normais; TSH normal. O diagnóstico mais provável é:

- Insuficiência ovariana primária.
- Ovários micropolicísticos.
- Adenoma de hipófise.
- Síndrome de Sheehan.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO - RJ

10 - Paciente de 36 anos, Gesta II Para II, procura ambulatório de ginecologia desejando orientação contraceptiva. Na anamnese, a paciente revela ser fumante e portadora de dismenorria e hipermenorria. A aferição da pressão arterial evidenciou níveis de 140 x 90 mmHg. Com relação à orientação anticoncepcional dessa paciente, é CORRETO afirmar que o (s):

- DIU de cobre seria uma indicação excelente.
- Métodos de barreira são os únicos indicados para essa paciente.
- SIU-LNG (Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel) seria uma opção adequada.
- AOC (Anovulatórios Orais Combinados) não apresentam contraindicação para essa paciente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO - RJ

11 - Mulher, 21 anos, nuligesta, apresenta amenorria secundária, há seis meses. Beta-hCG negativo. O teste da progesterona foi positivo, o que indica:

- Níveis plasmáticos adequados de estradiol.
- Presença de hipogonadismo hipogonadotrófico.
- Incapacidade dos ovários em sintetizar estrógenos.

- Alteração uterina ou endometrial como agente etiológico.
- Necessidade de realização do teste do estrogênio associado à progesterona para elucidação diagnóstica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE
SAÚDE - RIO DE JANEIRO - RJ

12 - Paciente de 32 anos com amenorria secundária fez uso de acetato de medroxiprogesterona 10 mg por cinco dias. Após três dias do término da medicação, não ocorreu sangramento vaginal. Realizou então, ciclo de 21 dias de estrogênios conjugados, seguido de mais dez dias de acetato de medroxiprogesterona, ao fim do qual ocorreu sangramento vaginal moderado por cinco dias. Diante desse quadro, a principal hipótese diagnóstica é:

- Gestação inicial.
- Síndrome de Asherman.
- Falência ovariana precoce.
- Síndrome dos ovários policísticos.

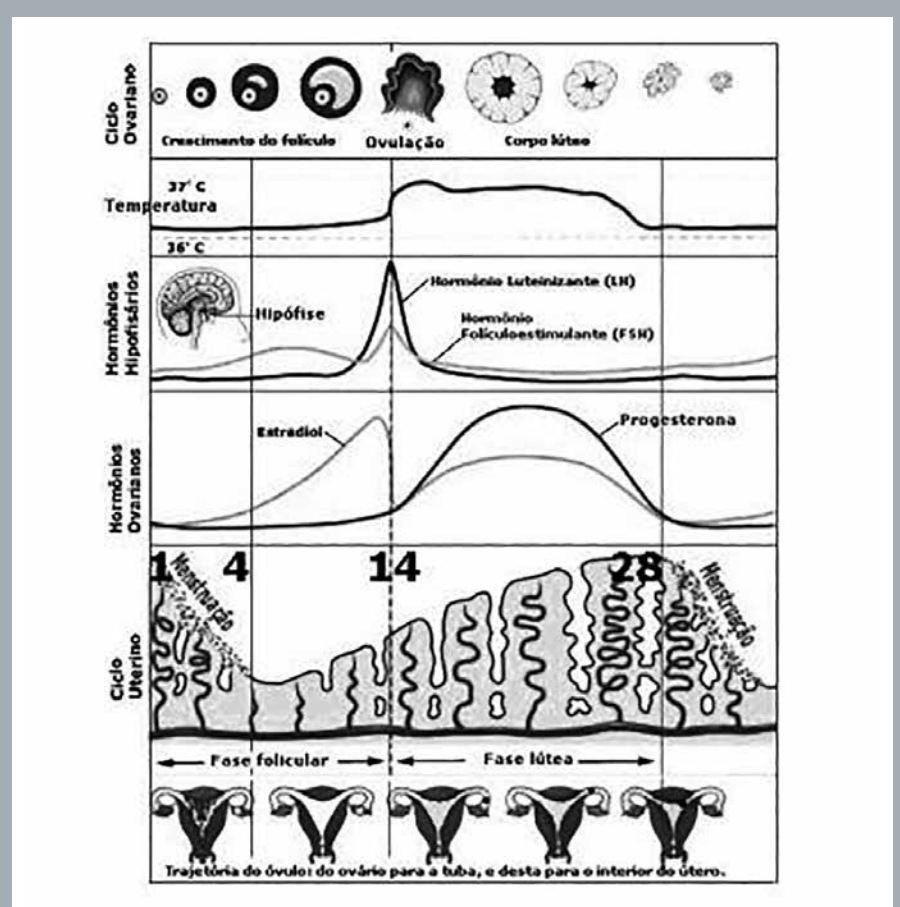
RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ - SP

13 - Considerando o gráfico do ciclo menstrual, indique quais afirmativas estão CORRETAS.

- Se o corpo lúteo for insuficiente, o ciclo menstrual será proiomenorreico.
- Se o número de folículos for pequeno, não ocorrerá o pico de LH, porque a quantidade de FSH é insuficiente para provocar o *feedback* positivo do LH.
- A progesterona é responsável pela fase proliferativa do endométrio.
- O crescimento insuficiente do folículo está diretamente relacionado com a diminuição do LH.
- Se não houver ovulação, o ciclo poderá ser polimenorreico ou espaniomenorreico.



- Apenas I e V estão corretas.
- Apenas I, III e IV estão corretas.
- Apenas II, III, IV e V estão corretas.
- Apenas I, II, III, V estão corretas.
- I, II, III, IV e V estão corretas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE SÃO PAULO - SP

14 - Sabe-se que as pílulas combinadas trazem benefícios secundários à saúde da mulher além da contracepção. Assinale a alternativa que contém esses benefícios.

- Prevenção de câncer de ovário e prevenção do câncer de colo uterino.
- Prevenção de câncer de mama e tratamento de acne.
- Prevenção de câncer de cólon e prevenção da doença inflamatória pélvica aguda.
- Tratamento do hiperandrogenismo e diminuição da infecção pelo HPV vírus.
- Tratamento da enxaqueca menstrual e da enxaqueca com aura.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DO ABC - SP

15 - Sobre os métodos anticoncepcionais, é CORRETO afirmar:

- É uma característica inerente à categoria dos métodos hormonais o aumento do risco de doença tromboembólica venosa.
- Os dispositivos intrauterinos aumentam as taxas absolutas de prenhez ectópica.
- O principal mecanismo anticoncepcional do dispositivo intrauterino medicado com cobre é a inibição da ovulação.
- Os métodos hormonais apenas de progestogênio apresentam menor número de contraindicações do que os combinados.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS - SÃO PAULO - SP

16 - Paciente de 14 anos de idade vem à consulta com queixa de ainda não ter menstruado. Não refere nenhum antecedente pessoal ou familiar significativo. Ao exame físico, apresenta estágio puberal M4 e P4 de Tanner. O médico deve:

- Esclarecer que ela deve menstruar logo, não sendo necessário nenhum exame subsidiário.
- Solicitar FSH e LH para investigar amenorreia hipogonadotrófica.
- Solicitar cariótipo para suspeita de síndrome de Turner.
- Pedir para retornar em 6 meses, caso não tenha menstruado, iniciar investigação.
- Solicitar pesquisa de cromossomo Y por suspeita de disgenesia gonadal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS - SÃO PAULO - SP

17 - O comportamento das gonadotrofinas e dos esteroides sexuais varia de acordo com as fases do ciclo menstrual normal. Desse modo, espera-se que:

- A progesterona aumente progressivamente a partir do 3º dia do ciclo, atingindo o pico ao redor do 12º dia.
- No início da fase lútea, o decréscimo do FSH estimule a liberação de progesterona.
- No início do ciclo, o FSH aumento progressivamente devido à diminuição do estrogênio folicular.
- O pico de LH que ocorre no meio do ciclo estimule a produção de FSH folicular.
- Na fase folicular ocorra progressivo aumento de progesterona e de estrogênio, induzindo o pico de FSH.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS - SÃO PAULO - SP

18 - O dispositivo intrauterino de cobre pode ser indicado como primeira opção contraceptiva para mulheres:

- Com leiomiomas submucosos de até 4 cm.
- Múltiparas para diminuição de sangramento uterino.
- Jovens nuligestas como anticoncepção.
- Com sangramento uterino estrutural.
- Com discrasias sanguíneas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS - SÃO PAULO - SP

19 - Mulher de 25 anos de idade refere ter menstruação irregular, com intervalos superiores a 6 meses desde a menarca. Refere ter dificuldade para emagrecer e vem notando pele oleosa e manchas escuras na pele. Ao exame, observa-se índice de Ferriman de 14. Nas regiões de dobras existe coloração marrom da pele. O IMC é de 30 kg/m². O diagnóstico é de:

- Insuficiência ovariana de causa lúpica.
- Disgenesia gonadal pura.
- Síndrome de feminização testicular.
- Síndrome dos ovários policísticos com resistência insulínica.
- Síndrome da resistência androgênica periférica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NAVAL
MARCÍLIO DIAS - RJ

20 - Na fisiologia reprodutiva é CORRETO afirmar que:

- A secreção do GnRH é contínua.
- Enquanto o corpo lúteo do ciclo anterior definha, diminui a produção lútea de progesterona e inibinas.
- A teoria da dupla célula determina que, com a estimulação de LH, as células ovarianas da granulosa produzam androgênios que serão convertidos em estrogênios pelas células da teca sob estímulo do FSH.
- A elevação dos níveis de estrogênio produzem *feedback* positivo sobre a secreção hipofisária de FSH.
- Se a gravidez ocorre, há secreção de hCG, que mime-tiza a ação do FSH ao sustentar o corpo lúteo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO BENJAMIN CONSTANT - RJ

21 – Sobre a realização de cirurgia para esterilização, assinale a alternativa que está em acordo com a legislação brasileira vigente.

- a) Pode ser realizada por meio de laqueadura tubária ou histerectomia ou ooforectomia.
- b) É permitida em mulheres com capacidade civil plena, a partir dos 18 anos e com 2 filhos vivos.
- c) No caso de laqueadura para esterilização, só é permitida a via laparoscópica.
- d) É permitida nos casos em que uma nova gestação traria risco à vida da mulher, quando o ato for testemunhado e assinado por dois médicos.
- e) A laqueadura para esterilização, feita eletivamente fora do ciclo gravídico-puerperal, pode ser realizada já imediatamente a partir da comprovada manifestação de vontade da paciente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BARRA MANSA - RJ

22 – Uma adolescente de 16 anos completos, saudável, estudante do ensino médio, procura atendimento na Unidade Básica de Saúde, sem acompanhante. Refere que já iniciou a vida sexual e gostaria de fazer uso da pílula anticoncepcional, apesar de utilizar o preservativo. O médico que a atende diz que só pode prescrever o método pedido após falar com um de seus pais ou responsável legal. A conduta do médico está:

- a) Errada. Tal atitude pode ser considerada infração ética, pois, mesmo sendo menor de idade, a paciente mostra-se capaz de tomar decisões relativas à sua saúde e não há necessidade de comunicar aos responsáveis legais assuntos de sua vida sexual.
- b) Correta. A paciente é menor de idade, portanto, legalmente incapaz. É importante que seus pais ou o responsável legal saibam que ela tem vida sexual. Com a anuência deles, a pílula pode ser prescrita.
- c) Errada. Ele poderia prescrever a pílula anticoncepcional, desde que reforçasse a necessidade de continuar usando o preservativo e convocasse os pais ou o responsável legal para deixá-los cientes da situação.
- d) Errada. Não há obrigação em informar aos pais ou ao responsável, mas ele não pode prescrever método anticoncepcional para adolescente, devendo encaminhá-la a serviço especializado em adolescência para orientação multiprofissional.
- e) Correta. Ele deve exigir a presença dos pais ou do responsável, mesmo porque a pílula anticoncepcional está contraindicada para adolescente, pelo risco de abandono do uso do preservativo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE - MG

23 – Em relação à diferenciação sexual, assinale a alternativa INCORRETA:

- a) Embora o sexo genético seja determinado no momento da fertilização, o sistema genital é indistinguível entre os dois sexos.
- b) O sexo não é aparente até a 12ª semana de vida intrauterina.
- c) O desenvolvimento feminino é denominado como via

de desenvolvimento básico do embrião humano, exigindo não o estrogênio, mas a ausência da testosterona.

d) As células de Sertoli produzem testosterona e em conjunto com a 5 α -redutase a di-hidrotestosterona.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DE OLHOS DE CONQUISTA LTDA - BA

24 – Paciente de 30 anos, virgem, refere estar sem menstruação há 6 meses, nega uso de medicações e contraceptivo, refere cefaleia e distúrbio visual, e refere, também, galactorreia bilateral. Qual é o diagnóstico MAIS provável para esse caso?

- a) Gravidez.
- b) Endometriose.
- c) Menopausa precoce.
- d) Hiperprolactinemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - RS

25 – Em um ciclo menstrual normal, o pico de LH é desencadeado por:

- a) Retrocontrole positivo do estradiol sobre as gonadotrofinas.
- b) Aumento da expressão das enzimas do citocromo P450.
- c) Baixas concentrações de FSH.
- d) Níveis elevados de dopamina.
- e) Diminuição da secreção de inibina A.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC - RS

26 – Adolescente, 16 anos, consulta por ainda não haver menstruado. Ao exame físico, apresenta caracteres sexuais secundários. Traz ecografia pélvica que descreve ausência de útero e testosterona sérica em níveis dentro da normalidade. Qual a hipótese diagnóstica mais provável?

- a) Insensibilidade androgênica.
- b) Hiperplasia adrenal congênita.
- c) Síndrome de Rokitansky.
- d) Disgenesia gonadal.
- e) Agonadismo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA - RS

27 – Em uma maternidade do Sistema Único de Saúde, um obstetra plantonista atende a uma parturiente de 40 anos, com gestação de termo, grande múltipara com partos normais, sem intercorrências mórbidas. A pedido do casal realiza, sem vantagens financeiras, cesárea para a consecução da laqueadura tubária. Pode-se afirmar que:

- a) Não havendo legislação a respeito, o ato médico foi louvável.
- b) Ele poderia efetuar a laqueadura pós-parto pela técnica peri-umbilical.
- c) O obstetra cometeu uma infração e pode ser penalizado.
- d) Ato legal, pois em grande múltipara, outras gestações seriam danosas à paciente, suprimindo a necessidade de autorização prévia da paciente.
- e) Não há necessidade de credenciamento junto ao SUS para realização deste procedimento cirúrgico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ANGELINA CARON – PR

28 – Paciente de 22 anos, menarca aos 13 anos, queixa-se de que há aproximadamente um ano apresenta amenorreia associada a crescimento de pelos onde antes não existiam e ganho de peso. Ao exame constata-se hirsutismo. Para caracterizar a síndrome dos ovários policísticos nessa paciente é necessário:

- Dosagem sérica de insulina.
- Confirmar presença dos ovários policísticos na ultrassonografia, pois a ausência deste exclui diagnóstico.
- Dosagem sérica de testosterona para confirmar hiperandrogenismo.
- Afastar outras causas de oligomenorreia e hiperandrogenismo.
- Não é possível caracterizar síndrome dos ovários policísticos nesta paciente, pois o quadro clínico é incompatível.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS – DF

29 – A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio no eixo neuroendócrino-reprodutor, associado à alteração morfológica ovariana e à produção androgênica elevada. A esse respeito, assinale a alternativa CORRETA:

- A paciente com SOP tem risco aumentado para doença cardiovascular, mas não para sangramento disfuncional do endométrio.
- A característica mais marcante nessa afecção é o hiperandrogenismo associado ao estado de anovulação crônica.
- Para o diagnóstico de SOP, é obrigatória a presença dos três critérios de Rotterdam: história clínica de anovulação crônica (espaniomenorreia e (ou) amenorreia), sinais clínicos ou laboratoriais de hiperandrogenismo e presença de ovários policísticos por exame de imagem.
- O tratamento depende das queixas e dos objetivos da paciente e independe do surgimento de comorbidades como resistência insulínica e obesidade.
- Entre os exames complementares, a determinação da testosterona total é de pouca valia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS

30 – Na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), não se pode afirmar que:

- Dois dos três critérios do Consenso de Rotterdam devem estar presentes, sejam eles: alterações ovulatórias/menstruais, hiperandrogenismo e/ou imagem característica revelada à ultrassonografia.
- A avaliação hormonal costuma revelar uma proporção LH:FSH de 2 para 1.
- O escore de Ferriman não é útil na avaliação do hirsutismo.
- O síndrome metabólica pode estar associada à SOP.
- Nos quadros de resistência insulínica associada, poderá ser utilizada a metformina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ – SP

31 – Paciente, 16 anos, assintomática, procura assistência médica com história de amenorreia primária. Ao

exame físico, foram visualizadas a vulva e a uretra em fenda com bordas elevadas. Cariótipo 46 XX e apenas ovários visualizados na ultrassonografia. Qual o possível diagnóstico?

- Hiperplasia congênita de suprarenal.
- Síndrome do testículo feminilizante.
- Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.
- Agenesia vaginal isolada.
- Síndrome de Morris.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JUNDIAÍ – SP

32 – Paciente de 25 anos apresenta atrasos menstruais desde a menarca, obesidade centrípeta, hirsutismo e acantose *nigricans*. O provável diagnóstico é:

- Hiperprolactinemia.
- Síndrome de Cushing.
- Hiperplasia adrenal congênita.
- Síndrome dos ovários micropolicísticos.
- Tumor ovariano produtor de androgênio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ALVORADA – SP

33 – Paciente de 20 anos, G0P0, ciclos menstruais oligomenorreicos desde a menarca, aos 14 anos, nega coitarca, refere acne e aumento de pilificação em região de face e tronco, refere aumento de pigmentação em região de dobras de axila, cervical e virilha há 2 anos, nega doenças e medicações. Qual é o diagnóstico MAIS provável?

- Gravidez.
- Hiperprolactinemia.
- Menopausa precoce.
- Síndrome dos ovários policísticos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL MUNICIPAL DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS – SP

34 – Em relação à anticoncepção na adolescência, é CORRETO afirmar que:

- Contraindica-se o uso dos Dispositivos Intrauterinos (DIUs) em adolescentes pelo fato de serem, na sua maioria, nulíparas e pelo maior risco de apresentarem doença inflamatória pélvica quando utilizam esse método.
- Dentre os contraceptivos de emergência aprovados pelo Ministério da Saúde, o método de Yuzpe (pílula anticoncepcional combinada) é mais eficaz do que a pílula contendo apenas progestógeno. A eficácia é maior quanto menor for o intervalo entre o coito desprotegido e o uso do contraceptivo.
- Os implantes de progesterona constituem-se método muito eficaz, com uma das mais baixas taxas de falha. Podem ser utilizados por adolescentes e devem ser inseridos sob a pele do braço não dominante onde permanecem por até 3 anos.
- Enxaqueca com ou sem sintomas neurológicos focais, hipertensão arterial sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, hepatopatia aguda e crônica, doenças hematológicas constituem-se algumas das contraindicações ao uso de anticoncepcional oral combinado por adolescentes.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL MUNICIPAL DE
SÃO JOSÉ DOS CAMPOS – SP

35 – Na avaliação diagnóstica da amenorreia, o teste da progesterona positivo pressupõe que:

- Há estrogênios circulantes em quantidade adequada.
- Há obstrução ao fluxo menstrual.
- O diagnóstico é de síndrome de Rokitansky.
- Existe hipogonadismo primário.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL MUNICIPAL DE
SÃO JOSÉ DOS CAMPOS – SP

36 – Maria, 32 anos, é fumante e deseja método contraceptivo seguro. Segundo a OMS, nessa situação, tem critério de elegibilidade 1:

- Anel vaginal.
- Adesivo transdérmico.
- Sistema intrauterino liberador de progestogênio.
- Pílula oral combinada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA
DE CAMPOS – RJ

37 – Paciente de 25 anos, Gesta II Para I, uma cesariana e um abortamento de segundo trimestre, com retenção de restos ovulares, requerendo curetagem uterina repetida em duas ocasiões. Depois de um ano, procura o serviço de saúde referindo amenorreia desde a última curetagem. Nega outras queixas. Exame físico normal. Teste de progesterona negativo. Teste de estrogênio mais progesterona negativo. Qual a hipótese diagnóstica mais provável e qual o método diagnóstico de escolha para sua confirmação?

- Síndrome de Sheehan; histeroscopia.
- Síndrome de Asherman; histeroscopia.
- Síndrome de Asherman; dosagens hormonais.
- Síndrome de Sheehan; dosagens hormonais.
- Síndrome de Kallmann; dosagens hormonais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART –
HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ

38 – Os anticoncepcionais orais combinados de baixa dosagem (≤ 30 mcg estradiol) são um método largamente utilizado pela população brasileira. Porém algumas drogas podem interagir com esses medicamentos, reduzindo sua eficácia. Uma droga que NÃO reduz a eficácia desses anticoncepcionais é:

- Carbamazepina.
- Rifampicina.
- Topiramato.
- Omeprazol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART –
HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ

39 – Em 2003, as sociedades de reprodução humana americana e europeia reuniram-se na Holanda e unificaram uma nova definição para a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) criando os “critérios de Rotterdam”. Sabe-se que o diagnóstico da SOP é de exclusão, no entanto devem existir pelo menos dois desses critérios. NÃO se enquadra nos critérios de Rotterdam:

- A imagem ultrassonográfica de ovários policísticos.
- O hiperandrogenismo (clínico e/ou bioquímico).
- A relação LH/FSH > 2 .
- A oligo ou anovulação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART –
HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ

40 – Com relação aos mecanismos de retrocontrole responsáveis pela regulação do ciclo menstrual e da ovulação, é CORRETO dizer que:

- A inibina B produz *feedback* positivo para FSH durante a segunda metade da fase folicular.
- O FSH aumenta progressivamente após a ovulação como resposta ao *feedback* positivo do estradiol e progesterona.
- A produção de estradiol aumenta gradualmente na fase folicular, sendo estimulada por FSH e indiretamente pela inibina A.
- Os níveis crescentes e mantidos de estradiol na fase folicular final produzem *feedback* positivo para secreção LH, gerando o pico de LH e conseqüentemente a ovulação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DE
PETRÓPOLIS – RJ

41 – Paciente com quadro clínico de amenorreia, exames físico e ginecológico normais, e excluída a gravidez, que quando submetida ao teste do estrogênio e progesterona não apresenta sangramento, tem como hipótese o diagnóstico de lesão do compartimento:

- Ovariano.
- Uterino.
- Hipofisário.
- Hipotalâmico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



CASA DE SAÚDE NOSSA SENHORA
DO CARMO – RJ

42 – São contraindicações absolutas para o uso de DIU, EXCETO:

- Gravidez confirmada ou suspeita.
- Câncer genital ou pélvico.
- Apenas uma gestação prévia a termo.
- Sangramento genital de natureza desconhecida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DA POLÍCIA MILITAR – MG

43 – A função reprodutiva normal exige uma regulação precisa do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Em relação às anormalidades clínicas desse eixo, marque a alternativa CORRETA:

- O hipogonadismo hipergonadotrófico ocorre em situações de estresse, anorexia e em casos de exercícios extenuantes por supressão do GnRH.
- A síndrome de Kallmann é um distúrbio congênito caracterizado por anosmia e hipogonadismo hipergonadotrófico.
- A síndrome de Sheehan é um hipopituitarismo resultante da necrose da hipófise anterior em decorrência do agravamento da encefalite herpética.
- A disgenesia gonadal é a causa mais frequente de hipogonadismo hipergonadotrófico prematuro.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG

44 – Solange, 28 anos, nuligesta, apresenta quadro de oligomenorreia há 9 meses, sem uso de medicamentos. O exame ginecológico e a ultrassonografia transvaginal não apresentam alterações; a dosagem de prolactina indica valores elevados de 120 ng/ml. Glicemia de jejum, TSH e FT4 estão normais. A tomografia computadorizada mostra um microadenoma hipofisário em região de sela túrcica. Qual o tratamento indicado?

- Ciclofosfamida.
- Radioterapia.
- Quimioterapia.
- Agonistas de Dopamina.
- Cirúrgico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL MATERNIDADE
THEREZINHA DE JESUS – MG**

45 – Em paciente com síndrome dos ovários policísticos, 19 anos e obesidade, a associação de anticoncepcionais orais às drogas com ação antiandrogênica no tratamento da acne e hirsutismo tem como principal objetivo:

- Estimular a ação da 5-alfarredutase.
- Estimular a fase anágena.
- Evitar o sangramento irregular e menorragias.
- Aumentar a síntese de androgênios periféricos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA MARIA – RS**

46 – Amenorreia secundária em paciente de 38 anos, FSH e LH aumentados, estrogênio baixo (hipogonadismo hipergonadotrófico), ausência de folículos ovarianos:

- Insuficiência ovariana precoce.
- Síndrome de ovários resistentes (Savage).
- Disgenesia ovariana.
- Síndrome de Kallmann.
- Síndrome de Asherman.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ANGELINA CARON – PR

47 – Paciente de 35 anos, em amenorreia secundária de 16 meses, realiza exames laboratoriais para investigação. Os seguintes resultados são apresentados: LH 5,2 UI/L; FSH 6,5 UI/L; estradiol 12 pg/ml e prolactina 102 ng/ml. Considerando esses exames, qual a conduta mais adequada?

- Iniciar terapia hormonal após descartar contraindicações.
- Solicitar ultrassonografia transvaginal para confirmar diagnóstico de ovários policísticos.
- Conduta expectante considerando o resultado dos exames.
- Iniciar anticoncepção hormonal combinada.
- Solicitar exames de imagem da sela túrcica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GETÚLIO VARGAS – AM**

48 – Sobre a esteroidogênese e o ciclo menstrual assinale a alternativa CORRETA:

- A maior parte dos esteroides sexuais circulam em sua forma livre.

b) Em resposta ao FSH as células da teca sintetizam androgênios.

c) Nas células da granulosa ocorre a conversão de estrogênios em progestogênios.

d) O hipotálamo apresenta um sistema de retroalimentação curta com a hipófise através de uma rede capilar portal hipofisária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GETÚLIO VARGAS – AM**

49 – A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é frequente na prática clínica ginecológica. Sobre essa endocrinopatia, marque a alternativa CORRETA:

a) Geralmente os níveis de LH sérico se encontram dentro da normalidade, o que mantém o funcionamento adequado do hipotálamo.

b) Embora os níveis androgênicos sejam tipicamente elevados nessas mulheres, os níveis de progesterona são baixos devido à anovulação.

c) A exposição estrogênica com oposição da progesterona no endométrio conferem padrões menstruais mais regulares, comuns nas mulheres com SOP.

d) São sinais de hiperandrogenismo: acne, hirsutismo, alopecia e obesidade.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SANTA MARTA – DF

50 – Uma paciente nuligesta de 34 anos de idade, tentando gravidez há mais de dois anos sem sucesso, procurou atendimento médico especializado. Desconhecia a data da última menstruação (relatou ter sido há mais de quatro meses) e relatou ciclos menstruais irregulares. Ao exame físico, apresentou acne no rosto, abdome normotenso e indolor sem massas palpáveis, colo uterino sem anormalidades ao toque ou ao exame especular, índice de Ferriman-Gallwey com pontuação de 10. Considerando os dados clínicos desse caso hipotético, assinale a alternativa que apresenta a principal hipótese diagnóstica:

- Síndrome dos ovários policísticos.
- Síndrome de Morris.
- Infertilidade Secundária.
- Síndrome de Sheehan.
- Doença Inflamatória Pélvica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS – DF

51 – Uma paciente de dezessete anos de idade foi levada pelos pais à consulta com ginecologista devido a atrasos no desenvolvimento puberal. Ao exame físico, apresentou ausência completa de caracteres sexuais secundários. Durante a anamnese, negou a ocorrência da menarca e referiu como queixa algo que chamou a atenção do médico: tinha grande dificuldade em sentir odores. Considerando esse caso hipotético, diante do quadro de puberdade tardia com amenorreia primária e presença de anosmia, assinale a alternativa que apresenta o diagnóstico provável para o caso:

- Síndrome de Asherman.
- Síndrome de Kallmann.
- Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.
- Síndrome de Morris.
- Síndrome de Sheehan.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL EVANGÉLICO DE VILA VELHA – ES

52 – Sobre o hirsutismo e a produção de androgênios na mulher adulta, marque a afirmativa INCORRETA:

- A maior parte da testosterona circulante é proveniente de conversão periférica da androstenediona.
- A suprarrenal é a principal produtora de S-DHEA e DHEA.
- A testosterona é transformada em di-hidrotestosterona por ação da 5-alfaredutase.
- A principal ação do acetato de ciproterona é a inibição da 5-alfaredutase.
- A obesidade aumenta a conversão periférica de androstenediona em testosterona, aumentando os níveis de SHBG (proteína carreadora de hormônios sexuais).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PRESIDENTE DUTRA – MA

53 – Sabe-se que uma das formas de contracepção pode ser obtida por meio da esterilização cirúrgica voluntária. Sobre este tópico, qual das alternativas abaixo é a CORRETA?

- Deve ser realizada em homens ou mulheres com capacidade civil plena e mais de 25 anos de idade e pelo menos dois filhos vivos, com prazo mínimo de 30 dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico.
- Deve ser realizada em homens ou mulheres com capacidade civil plena e mais de 25 anos de idade ou, pelo menos, dois filhos vivos com prazo mínimo de 60 dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico.
- A realização da esterilização cirúrgica deve ser feita preferencialmente durante o parto cesáreo, pois assim há menos chance de arrependimento materno posterior.
- A esterilização cirúrgica como método contraceptivo pode ser feita por meio da laqueadura tubária, histerectomia ou ooforectomia.
- A realização da esterilização cirúrgica no período de parto ou aborto é sempre permitida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PRESIDENTE DUTRA – MA

54 – Escolha a alternativa em que todos os itens são contraindicações ao uso de anticoncepcionais orais combinados (estrógeno e progestógeno):

- História familiar de TVP, câncer de mama, obesidade, fibroadenoma mamário.
- História pessoal de TVP, hepatite viral aguda, endometriose e tumores ovarianos benignos.
- Adenoma hepático, epilepsia, enxaqueca com aura, câncer de mama e cisto simples mamário.
- Enxaqueca sem aura, história pessoal de TVP, anemia falciforme e hipotireoidismo.
- Câncer de mama, adenoma hepático, enxaqueca com aura e história pessoal de TVP.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



CLÍNICA DE CAMPO GRANDE – MS

55 – NÃO é efeito do estrogênio:

- Predominância de células superficiais no epitélio vaginal.
- Elevação superior a 0,5°C na temperatura corporal basal.

- Sangramento vaginal após administração de progesterona.
- Proliferação endometrial.
- Efeito samambaia no muco cervical ressecado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



CLÍNICA DE CAMPO GRANDE – MS

56 – Com relação ao ciclo menstrual e ovulação, assinale a alternativa CORRETA:

- A iniciação do crescimento folicular é dependente do estímulo das gonadotrofinas hipofisárias, e inicia-se logo após o início do fluxo menstrual.
- A seleção do folículo dominante depende basicamente do microambiente folicular e expressa tanto a interação local entre FSH e estrogênio, como o efeito estrogênico na secreção hipofisária de FSH.
- O desenvolvimento dos receptores de LH depende da ação do GnRH e do estriol sobre as células da teca.
- O padrão de secreção de gonadotrofinas observado no ciclo menstrual é estritamente dependente do GnRH e correlaciona-se pouco com a produção de estrogênios.
- No período pré-ovulatório, a concentração plasmática de 17-alfa-hidroprogesterona está elevada, pois este esteroide apresenta significativa importância na regulação cíclica do ciclo menstrual.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA

57 – Jovem de 17 anos vem à consulta relatando nunca ter menstruado. Ao ser indagada, relatou telarca aos 10 anos e pubarca aos 11 anos. Tem 1,65 m de altura, 58 kg e IMC de 21. Apresenta estágio V para desenvolvimento de mamas e pelos pubianos, genitália externa de aspecto normal e hímen íntegro. O teste de progesterona e o teste com estrogênio e progesterona são negativos. Dentre as hipóteses diagnósticas abaixo, a mais provável e o exame capaz de auxiliar no diagnóstico e no estabelecimento da conduta a ser adotada são:

- Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser - ultrassonografia pélvica.
- Síndrome de Turner – cariótipo.
- Puberdade atrasada – dosagem de FSH e estradiol.
- Hipotireoidismo – dosagem de TSH, T3 e T4 livre.
- Síndrome dos ovários policísticos – ultrassonografia pélvica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

58 – Considere o seguinte caso clínico: paciente de 23 anos, 3G3Ab com curetagens uterinas após os abortamentos, todos com 8 semanas de idade gestacional, com amenorreia secundária há 8 meses, desde a última curetagem. Ciclos menstruais prévios regulares, menarca aos 13 anos, exame ginecológico e ultrassom transvaginal recente normais. Considerando a sua principal hipótese diagnóstica para este caso, o cariótipo esperado para esta paciente é:

- 46, XY.
- 46, X0.
- 46, XX.
- Mosaico 46 XX/46, XY.
- 47, XXY.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO DO****RIO GRANDE DO NORTE – RN**

59 – A Ritinha já tem 16 anos e nada de menstruação e nem de mudanças em seu corpo. Os pais, preocupados, contaram o caso para a agente comunitária Antônia, que orientou uma consulta com o Dr. Francisco. A conduta adequada diante do quadro é:

- Manter o acompanhamento, pois ainda está na faixa de normalidade.
- Realizar o teste da progesterona para classificar e fazer o diagnóstico da amenorreia.
- Encaminhar ao ginecologista para investigação.
- Solicitar a dosagem de estradiol, prolactina, FSH, LH e TSH.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA****HOSPITAL DE CIRURGIA – SE**

60 – Paciente de 34 anos vem ao seu consultório com queixa de galactorreia e amenorreia há quatro semanas. Seriam procedimentos iniciais na investigação do caso, EXCETO:

- Dosagem de TSH.
- Dosagem de prolactina.
- Dosagem de beta-hCG.
- Investigação do uso de medicações.
- RNM da sela túrcica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA****AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP**

61 – Entre as informações abaixo, assinale a alternativa que NÃO apresenta uma contraindicação absoluta ao dispositivo intrauterino:

- Câncer endometrial.
- Câncer cervical.
- Gravidez ectópica anterior.
- Infecção pélvica.
- Sangramento vaginal não diagnosticado.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO****RIO DE JANEIRO – RJ**

62 – Adolescente, 16 anos, procurou atendimento médico por ainda não ter menstruado. Vida sexual ativa. Refere dor à penetração, não conseguindo consumir o ato sexual. Exame físico: desenvolvimento das mamas, pelos pubianos estágio V de Tanner e vagina em fundo cego. O diagnóstico e o cariótipo esperados são:

- Disgenesia gonadal pura/46 XX.
- Síndrome de Swyer/46 XY.
- Síndrome de Rokitansky/46 XX.
- Insensibilidade androgênica/46 XY.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN – SP**

63 – Paciente de 15 anos liga para seu médico relatando ter tido uma relação sexual desprotegida e está preocupada, pois não faz uso de nenhum método contraceptivo.



Qual deve ser a orientação do médico?

- Orientar o uso de contraceptivo oral de emergência nas primeiras 48 horas após o ato sexual e se a menstruação não ocorrer nos próximos sete dias, o método foi ineficaz.
- Perguntar em qual fase do ciclo menstrual a paciente se encontra. Se ela estiver na primeira fase do ciclo menstrual, orientar o uso de contraceptivo hormonal de emergência. Se na segunda, tranquilizar a paciente já que o risco de gravidez é mínimo.
- Orientar o uso de contraceptivo oral de emergência e que o mesmo pode ser feito até 5 dias do ato sexual, pois a eficácia será a mesma.
- Explicar que o uso de contraceptivos de emergência apresentam altas doses de progestogênio e são contraindicados para adolescentes. Neste caso deve-se dosar o beta-hCG e se negativo iniciar um contraceptivo hormonal oral.
- Orientar o uso de contraceptivo oral de emergência preferencialmente nas primeiras 72 horas após o ato sexual.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP**

64 – Quanto aos componentes e respectivos mecanismos de ação dos anticoncepcionais hormonais orais, considere as afirmativas seguintes.

- Progesteracional: evita o pico de LH.
- Progesteracional: estabiliza o endométrio.
- Estrogênio: suprime a ação do FSH.
- Estrogênio: torna o mucocervical espesso.

Está CORRETO apenas o contido em:

- I, II e III.
- II e III.
- I e III.
- II e IV.
- IV.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP**

65 – Mulher de 20 anos refere nunca ter menstruado. Exame físico: caracteres sexuais ausentes. Altura = 1,35 m; Peso = 45 kg; IMC = 24,7 kg/m². Exames laboratoriais: TSH = 2,5 µUI/ml; T4 livre = 1,1 ng/dl; FSH = 67 mUI/ml; LH = 29 mUI/ml. O diagnóstico é:

- Agenesia dos ductos de Müller.
- Síndrome de Swyer.
- Síndrome de Turner.
- Amenorreia hipotalâmica.
- Síndrome da insensibilidade androgênica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE – SP**

66 – A associação síndrome-cariótipo-alterações fenotípicas CORRETA é:

- Hiperplasia congênita de suprarenal - 46 XX - testículos na região inguinal.
- Útero didelfo - 46 XY - falência na fusão dos ductos de Müller.
- Síndrome de Turner - 45 X - desenvolvimento de caracteres sexuais secundários normais.
- Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser - 46 XY - agenesia de vagina e útero rudimentar ou ausente.
- Síndrome de Morris - 46 XY - genitália externa feminina.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE - SP

67 – Mulher de 24 anos apresenta amenorreia há seis meses, sem outras queixas. Refere menarca aos 14 anos, com ciclos regulares até um ano atrás, quando os intervalos começaram a ficar longos. Nunca engravidou. Nega doenças associadas ou uso de medicações. Nega ganho de peso, queda de cabelo, acne ou aumento de pelos. Nega tabagismo. Não pratica atividade física. Ao exame físico, apresenta: altura = 1,50 m, peso = 54,0 kg, PA = 110 x 70 mmHg, mamas sem alterações, abdome indolor à palpação e órgãos genitais externos com pilificação adequada. Ao exame especular, colo uterino epitelizado e secreção vaginal fisiológica. Na investigação diagnóstica, apresentou os seguintes resultados:

Prolactina: 18 mcg/ml (referência: < 31 mcg/ml)
β-hCG negativo
TSH: 2,5 mUI/L (referência: 0,3 a 4,0 UI/L)
FSH: 78 mUI/ml (referência: 2 a 30 mUI/ml)
LH: 60 mUI/ml (referência: 2-50 mUI/ml)
Estradiol: 30 pg/ml (fase folicular: 13-166 pq/ml)
Níveis séricos de androgênios normais
Radiografia de tórax: normal
Ultrassom transvaginal: útero de volume normal, eco endometrial de 4 mm, anexos não visibilizados.

Diante do quadro exposto, a melhor conduta é:

- Observação clínica.
- Indicar histeroscopia.
- Solicitar cariótipo e pesquisa de doenças autoimunes.
- Solicitar ressonância magnética de crânio.
- Realizar teste do progestogênio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ - SP

68 – A.B.C., 30 anos, escriturária, G2P2A0, dois partos normais, sendo o último há 60 dias. Procurou atendimento médico com a queixa de não conseguir amamentar, pois “não tem leite”. Refere que amamentou o primeiro filho durante 1 ano sem anormalidades. Nesta última gestação o pré-natal transcorreu sem anormalidades, e o parto foi normal, com RN pesando 2.780 g. Relata que após o parto apresentou intensa hemorragia, necessitando receber “transfusão sanguínea” e ter permanecido por 5 dias na UTI. Refere atualmente estar bem e sem sangramento vaginal. Ao exame físico, a paciente apresentava-se corada, PA = 120 x 80 mmHg, FC = 78 bpm (pulso cheio). MAMAS: flácidas, sem nódulos ou retrações, não havendo refluxo de leite pelos mamilos. ABDOME: plano, flácido, indolor à palpação superficial e profunda e sem massas. VULVA: ausência de pelos pubianos. EXAME ESPECULAR: colo epitelizado e orifício em fenda, não se observando secreção vaginal. TOQUE VAGINAL: útero antevertido, pequeno, móvel, com anexos livres. Com base no descrito acima, marque a afirmativa CORRETA:

- O quadro clínico é compatível com síndrome de Swyer, que se caracteriza pela diminuição da produção de leite.

- O quadro clínico é compatível com síndrome de Sheehan, que é consequente a uma necrose da hipófise.
- Amenorreia, ausência de lactação, ausência de pelos axilares e pubianos são sinais da síndrome de Swyer.
- A síndrome de Swyer é consequente de uma hemorragia uterina intensa com choque hipovolêmico, após um parto ou um aborto.
- A necrose do hipotálamo é a causa da síndrome de Sheehan.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART - HOSPITAIS MUNICIPAIS - RJ

69 – Mulher de 34 anos de idade, G0P0, apresentando amenorreia há 6 meses associada com ressecamento vaginal e dispareunia. Apresentava ciclos menstruais irregulares, com fluxo de pequeno volume e sem dor. Faz uso de preservativo regularmente. Tem 1,68 m de altura e pesa 48 kg, pratica corrida 6 vezes por semana, é solteira, executiva de empresa multinacional. À dosagem de FSH: 2,8, TSH: 1,8, T4L: 1.1, prolactina: 12. O diagnóstico é:

- Amenorreia hipotalâmica.
- Falência ovariana precoce.
- Disgenesia gonadal mista.
- Síndrome dos ovários policísticos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART - HOSPITAIS MUNICIPAIS - RJ

70 – A síndrome dos ovários policísticos geralmente está associada a uma síndrome plurimetabólica que envolve muito mais do que o simples hiperandrogenismo e alterações menstruais, e pode apresentar diversas consequências mais ou menos graves em curto e longo prazo. NÃO é consequência dessa síndrome:

- Osteoporose.
- Diabetes melito.
- Câncer de endométrio.
- Doença cardiovascular (coronariana).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART - HOSPITAIS MUNICIPAIS - RJ

71 – Uma senhora com 37 anos de idade, mãe de 2 filhos já adolescentes, veio à consulta preocupada com o fato de estar há 5 meses sem menstruar. Estava usando contraceptivo oral combinado regularmente, mas as menstruações cessaram. Suspendeu o medicamento e aguardou a menstruação que não veio. Não está casada no momento e conta que não há possibilidade de estar grávida. Com relação à investigação laboratorial de amenorreia secundária, além de um beta-hCG, o médico:

- Inicia a investigação com dosagem de prolactina e TSH.
- Inicia a investigação com ultrassom pélvico e dosagem de FSH e LH.
- Realiza um teste de progesterona por 7 dias, caso o FSH venha elevado.
- Confirma falência ovariana precoce, caso a prova de progesterona resulte positiva.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS – RJ**

72 – Os anticoncepcionais orais combinados são amplamente utilizados na prática clínica, sendo um dos métodos mais escolhidos na atualidade. Dentre as opções abaixo, qual a que apresenta risco aceitável de uso segundo a OMS?

- a) História de AVC isquêmico.
- b) Cirrose descompensada.
- c) Paciente de 40 anos tabagista de 20 cigarros/dia.
- d) Cefaleia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS COSTANTINO OTTAVIANO – RJ**

73 – São características da fase folicular do ciclo menstrual, EXCETO:

- a) É o momento em que o ovário está menos hormonalmente ativo.
- b) Existe um aumento da frequência dos pulsos de GnRH e, conseqüentemente, aumento do FSH.
- c) A queda dos níveis de FSH entre o quinto e o sétimo dias do ciclo leva ao processo de seleção do folículo dominante.
- d) Com o aumento da produção de estradiol, ocorre um *feedback* negativo sobre o hipotálamo e hipófise, resultando na supressão da concentração sérica de FSH e LH.
- e) Ao final da fase folicular, os níveis séricos de FSH e LH estão crescendo.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 2)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS COSTANTINO OTTAVIANO – RJ**

74 – Marque a alternativa CORRETA com relação ao ciclo menstrual:

- a) O ciclo menstrual normal é aquele que se repete entre 21 e 35 dias, dura de 3 a 5 dias e possui volume de 20 a 80 ml.
- b) O sangramento intermenstrual raramente está associado à queda dos níveis de estrogênio que ocorre no momento da ovulação.
- c) A oligomenorreia e polimenorreia são termos usados para alterações no volume de sangramento menstrual.
- d) Ciclos anovulatórios não são causas de sangramento uterino anormal.
- e) Dosagem de beta-hCG e ultrassonografia não fazem parte da avaliação para distúrbios do ciclo menstrual.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG**

75 – A.V.S., 32 anos, ciclos menstruais irregulares desde os 20 anos, com atrasos menstruais de 6 meses até um ano. Em uso de anticoncepcionais orais combinados (estrogênio/progesterona) há cinco anos. Exame ginecológico normal e ultrassonografia pélvica normal. Em relação ao quadro clínico dessa paciente, assinale a afirmativa CORRETA:

- a) Caso a paciente deseje engravidar, basta suspender o anticoncepcional, pois esses quadros, geralmente, não



diminuem a fertilidade.

- b) A paciente poderá interromper o uso do contraceptivo oral, caso ela assim o prefira, pois o mesmo não tem influência na progressão de seu quadro clínico.
- c) O hirsutismo (aparecimento de pelos com distribuição tipo masculina) é uma das possibilidades na evolução do quadro clínico.
- d) Apenas dosagens hormonais de estradiol/progesterona/LH (Hormônio Luteinizante) e FSH (Hormônio Folículo-Estimulante) podem definir o diagnóstico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG**

76 – Os contraceptivos orais combinados (estrogênio/progestogênio) têm alguns benefícios claramente estabelecidos. Entre os benefícios abaixo, assinale a afirmativa ERRADA:

- a) Redução do câncer ovariano e endometrial.
- b) Menor risco de adenoma hepático.
- c) Redução da dismenorreia.
- d) Menor incidência de anemia e maior regularidade dos ciclos menstruais.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SANTA GENOVEVA COMPLEXO HOSPITALAR – MG**

77 – Na mulher, os androgênios são sintetizados:

- a) Nos ovários 50% e nas suprarrenais 50%.
- b) 25% nos ovários, 25% nas suprarrenais e 50% no tecido adiposo.
- c) Nas suprarrenais e no tecido adiposo.
- d) Nos ovários, nas suprarrenais e no tecido adiposo.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS**

78 – O uso de Dispositivo Intrauterino (DIU) contendo cobre está associado a um pequeno aumento de risco de doença inflamatória pélvica. Essa associação é mais frequente:

- a) Durante todo o período de uso.
- b) Durante as menstruações.
- c) Em mulheres nulíparas.
- d) Em mulheres múltíparas.
- e) Logo após a inserção.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****ALIANÇA SAÚDE – PR**

79 – Adolescente de 17 anos vem para consulta para orientações de síndrome dos ovários policísticos. Qual das drogas a seguir é derivada do pregnano e caracteriza-se pelo seu efeito antiandrogênico, sendo indicada na síndrome dos ovários policísticos?

- a) Acetato de ciproterona.
- b) Gestodeno.
- c) Desogestrel.
- d) Levonorgestrel.
- e) Etinilestradiol.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC

80 – Em relação ao ciclo menstrual, é INCORRETO afirmar que:

- O ciclo menstrual poderá sofrer alterações na sua periodicidade em decorrência da ocorrência ou não da ovulação, influenciada por estímulos psicológicos e/ou ambientais.
- A produção de fatores liberadores de gonadotrofinas (GnRH) se dá de maneira pulsátil na hipófise.
- O GnRH é um decapeptídeo sintetizado no núcleo arqueado do hipotálamo.
- O GnRH chega à hipófise através do sistema porta hipofisário.
- Condições que interferem na pulsabilidade do GnRH podem romper o equilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

81 – A doença dos ovários policísticos, ou síndrome de Stein-Leventhal, é frequente entre mulheres na terceira década de vida e se caracteriza por ovários esclerocísticos, oligomenorreia e ciclos anovulatórios, manifestações androgênicas, inclusive hirsutismo, acne e alopecia. Nessa doença:

- A produção de androgênios ovarianos em excesso leva à maturação folicular anômala, com formação de múltiplos cistos foliculares, atresia folicular prematura e anovulação crônica.
- A formação acíclica de estrógenos inibe a síntese de hormônio luteinizante e estimula a síntese de hormônio folículo-estimulante.
- A elevação do hormônio luteinizante estimula as células da teca externa a produzirem androstenediona.
- A insulina tem sua ação potencializada pela fisiologia hormonal ovariana.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL GERAL DE GOIÂNIA – GO

82 – A respeito da ação dos esteroides sexuais no hipotálamo, é CORRETO afirmar:

- Os estrogênios em baixa quantidade inibem a liberação do GnRH;
- Os estrogênios em dose superior a 200 pg/ml, atuando no hipotálamo por no mínimo 50 horas, exercem retroalimentação positiva;
- A progesterona, em qualquer quantidade, inibe a secreção de GnRH por alterar a sua pulsatilidade;
- A progesterona exerce retroalimentação positiva sobre a secreção de GnRH;
- Os andrógenos exercem ação negativa nos neurônios hipotalâmicos.

Estão CORRETAS apenas as assertivas:

- I, II, III e IV.
- I, II, IV e V.
- I, II, III e V.
- I, III, IV e V.
- Todas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PRESIDENTE DUTRA – MA**

83 – Sobre contracepção, assinale a INCORRETA:

- Se a pílula hormonal combinada for esquecida por um período < 12 horas, deverá ser tomada imediatamente, e continuar o uso dos demais comprimidos da cartela. Precaução adicional deverá ser adotada por 1 semana.
- Os anticoncepcionais hormonais orais combinados agem exercendo um efeito de *feedback* negativo sobre a liberação das gonadotrofinas e inibindo a ovulação.
- A absorção reduzida da “pílula” pode ocorrer na presença de antibioticoterapia oral, diarreia e vômitos. Precauções adicionais devem ser tomadas durante o ciclo da doença subsequentemente por 7 dias (1ª semana).
- Em geral, a pílula anticoncepcional combinada é interrompida 4 semanas antes das cirurgias de grande porte, por causa dos riscos protrombóticos.
- São contraindicações absolutas ao uso de anticoncepcionais hormonais combinados: antecedente de trombose venosa, enxaqueca grave/focal, câncer de mama, câncer de endométrio e gravidez.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO JOSÉ DE JOINVILLE – SC

84 – Em relação à fisiologia do ciclo menstrual e da estrodoogênese ovariana, analise os itens abaixo:

- Os estrogênios são sintetizados principalmente pelo estímulo do FSH, e os androgênios, pelo LH.
- O recrutamento folicular ocorre no final da fase lútea do ciclo anterior e está relacionado com a diminuição dos níveis de inibina-A e estradiol, que permitirá a elevação dos FSH.
- O FSH induz receptores de LH nas células da granulosa no folículo dominante.
- O folículo dominante é o que apresenta a maior atividade da enzima aromatase, o maior nível estrogênico e o maior número de receptores de FSH.

Estão CORRETOS:

- Somente os itens I e II.
- Somente os itens I e III.
- Somente os itens II e III.
- Somente os itens I, III e IV.
- Todos os itens.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



**FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

85 – Mulher, 38a, G3P3, último parto há 10 anos, apresenta amenorreia secundária há 6 meses. Nega acne e aumento de pilificação. Conta menarca aos 13 anos, com ciclos regulares. Utiliza dispositivo intrauterino de cobre há 10 anos. A AVALIAÇÃO INICIAL É:

- Determinação dos níveis séricos de FSH, LH, TSH e prolactina.
- Teste com progestógeno e determinação dos níveis séricos de TSH e prolactina.
- Teste com progestógeno e determinação dos níveis séricos de FSH e TSH.
- Determinação dos níveis séricos de FSH, LH, estradiol e TSH.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO – RJ



86 – Adolescente de 17 anos foi encaminhada ao ginecologista por amenorreia primária. O exame físico evidenciou baixa estatura, desenvolvimento mamário estágio I de Tanner, desenvolvimento genital estágio II de Tanner e múltiplos nervos pigmentados. A paciente é diabética e está em uso de insulina. FSH e LH acima de 30 mUI/ml e níveis de testosterona e estrogênio abaixo da normalidade. Solicitado cariótipo para elucidação diagnóstica. Pode-se afirmar que o diagnóstico e o cariótipo são:

- Síndrome de Turner; 45 X0.
- Disgenesia gonadal pura; 46 XX ou 46 XY.
- Resistência ovariana às gonadotrofinas; 46 XX.
- Deficiência de 17-alfa-hidroxilase; 46 XX.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ



87 – Paciente de 25 anos com amenorreia secundária. Foi submetida ao teste da progesterona, que foi negativo. O teste do estrogênio associado à progesterona foi positivo. Com estes dados disponíveis, a provável origem do distúrbio é:

- Sinéquia uterina, após curetagem.
- Síndrome dos ovários policísticos.
- Anorexia nervosa.
- Síndrome de Rokitansky.
- Útero didelfo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
RIO DE JANEIRO – RJ



88 – São contraindicações absolutas (categoria 4, segundo a classificação de elegibilidade da OMS) ao uso de contraceptivos orais combinados:

- Hipertensão arterial (PA = 140 x 90 mmHg).
- Doença tromboembólica em atividade ou no passado.
- Câncer de mama no passado.
- Tabagismo, independente da idade.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL ISRAELITA
ALBERT EINSTEIN – SP



89 – De acordo com os Critérios de Elegibilidade da OMS, são contraindicações à pílula anticoncepcional do tipo combinada:

- Tabagismo associado à idade acima dos 35 anos e leiomiomas uterinos.
- Tabagismo associado à idade acima dos 35 anos e hipertensão arterial controlada com medicação.
- Antecedente de hipertensão na gravidez e leiomiomas uterinos.

- Antecedente de hipertensão na gravidez e endometriose.
- Antecedente de trombose venosa profunda e endometriose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE SÃO PAULO – SP



90 – Paciente com 25 anos, hígida, 1 filho vivo nascido de parto normal, está na 30ª semana de gestação e diz à médica que tem intenção de realizar uma cesariana para fazer a laqueadura. Quer saber como proceder. A médica deve informá-la que:

- Ela não poderá fazê-lo porque a lei brasileira só permite a laqueadura em mulheres que têm pelo menos 2 filhos vivos.
- Ela poderá fazê-lo desde que participe de sessões de aconselhamento, resolva se esta é realmente sua decisão e conclua o processo, no mínimo, sessenta dias antes do parto.
- Ela não está contemplada nas exceções previstas em lei para a realização da laqueadura no momento do parto.
- Ela não poderá fazê-lo porque a lei requer que a mulher tenha pelo menos 30 anos.
- Ela poderá fazê-lo, desde que chegue à maternidade com a documentação do pré-natal atestando que está apta a realizar a cirurgia e o consentimento formal do parceiro.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE –
SUS – SÃO PAULO – SP



91 – Em relação ao mecanismo das duas células, principal responsável pela síntese de hormônios esteroides ovarianos durante a menacme, é CORRETO afirmar que:

- Tanto as células da teca quanto as da granulosa produzem estradiol na dependência da gonadotrofina predominante em cada momento.
- O Hormônio Luteinizante (LH) se liga a receptores intranucleares presentes nas células da teca.
- O processo de aromatização é aquele que transforma estradiol em testosterona e ocorre nas células da teca.
- O Hormônio Folículo-Estimulante (FSH) se liga ao receptor de membrana presente nas células da granulosa.
- O colesterol é o precursor para a formação de estradiol nas células tecais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL ALVORADA – SP



92 – Paciente de 33 anos, G3P3A0C0, puérpera há 2 meses, amamentação exclusiva, vem ao consultório para orientação da melhor forma de contracepção. Das alternativas abaixo, qual a menos indicada para este perfil e paciente?

- Preservativo.
- DIU de cobre.
- Anticoncepcional oral combinado.
- Implanon.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL MUNICIPAL DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS – SP

93 – Paciente de 17 anos procura atendimento por nunca ter menstruado. As dosagens de sulfato de deidroepiandrosterona e de 17-hidroxiprogesterona estão elevadas. O diagnóstico clínico deve ser:

- Síndrome da anovulação crônica.
- Síndrome do testículo feminilizante.
- Disgenesia gonadal.
- Hiperplasia congênita de suprarenal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

94 – Uma mulher de 36 anos, tabagista (5 cigarros/dia), com história de trombose venosa profunda há 3 anos, atualmente usa preservativo masculino como único método contraceptivo e deseja orientação. G2P1A1, ciclos menstruais regulares com sangramento moderado e dismenorreia leve. Exame ginecológico dentro dos padrões de normalidade. Assinale a alternativa que apresenta orientação CORRETA para essa paciente:

- Indicar laqueadura tubária contraindicando nova gestação.
- Iniciar anticoncepcional oral combinado de baixa dose.
- Manter apenas o uso do preservativo, pois todos os outros métodos são contraindicados.
- Sugerir o uso de progestogênio oral ou do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG

95 – Paciente de 18 anos de idade nunca menstruou, porém apresenta caracteres sexuais secundários normais com mamas em fase M4 de Tanner, e pilificação P5. Nega qualquer queixa associada e nunca teve relações sexuais. Inspeção clínica da genitália externa é normal. Já realizou dosagens hormonais com gonadotrofinas (LH e FSH) normais. A propedêutica complementar deve se iniciar com:

- Ultrassonografia abdominal.
- Estradiol e progesterona.
- Cariótipo.
- Tomografia de sistema nervoso central.
- Testosterona livre.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – RS

96 – Paciente de 20 anos (G2P2) veio à consulta 8 meses após parto vaginal complicado. Relatou ter ocorrido importante hemorragia pós-parto com necessidade de curetagem uterina e transfusão de 3 unidades de concentrado de hemácias. Desde então, não houve mais sangramento. Não amamentou em nenhuma das duas gestações. Há 1 mês, fez uso por 10 dias de progestógeno sem ocorrência de sangramento vaginal. Negou uso de outros medicamentos, distúrbios visuais ou cefaleia. Trouxe teste de gravidez negativo. Considerando a idade da paciente e as hipóteses diagnósticas, que níveis de Gonadotrofinas (GND) e de Estradiol (E2) seriam esperados?

- Níveis de GND elevados e de E2 baixos, ou níveis de GND e de E2 normais.
- Níveis de GND normais e de E2 baixos, ou níveis de GND e de E2 baixos.

c) Níveis de GND e de E2 normais, ou níveis de GND e de E2 baixos.

d) Níveis de GND elevados e de E2 baixos, ou níveis de GND baixos e de E2 normais.

e) Apenas níveis de GND e de E2 baixos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR

97 – São critérios utilizados para diagnosticar transtorno disfórico pré-menstrual, EXCETO:

- Sentimento subjetivo de dificuldade em concentrar-se.
- Letargia, fadiga fácil ou acentuada, falta de energia.
- Acentuada alteração do apetite, excessos alimentares ou avidez por determinados alimentos.
- Dismenorreia.
- Sensibilidade ou inchaço das mamas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE

98 – Mulher de 23 anos de idade apresenta episódios de atraso menstrual e hirsutismo. Nega uso de medicações. Não tem vida sexual ativa. Tem IMC de 35 kg/m² e circunferência abdominal de 98 cm. Tem ultrassom transvaginal recente sem anormalidades, além de TSH e prolactina normais. Quais são as consequências clínicas esperadas para esta paciente?

- Infertilidade e dor pélvica crônica.
- Dislipidemia e síndrome de Cushing.
- Hiperplasia adrenal e perdas gravídicas.
- Síndrome metabólica e câncer de fígado.
- Acantose *nigricans* e hiperplasia endometrial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE GOIÂNIA – GO

99 – Com relação ao ciclo menstrual, é CORRETO afirmar:

- O GnRH é um decapeptídeo que age sobre a neuro-hipófise estimulando a secreção das gonadotrofinas.
- O LH estimula as células da teca a produzirem androgênios.
- A inibina é um hormônio produzido pelo ovário, nas células da teca, e assume função de retroalimentação positiva com o FSH.
- Na fase lútea o nível de progesterona é baixo e o LH experimenta seu pico de ação.
- A enzima aromatase está presente nas células da teca e participam da produção do estradiol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS – TO

100 – Na dinâmica folicular ovariana, sobre os folículos primordiais:

- São produzidos principalmente no período de 10-12 anos;
 - Apresentam-se na prófase I da divisão meiótica;
 - A quantidade permanece a mesma em toda fase da menacme;
 - Em cada ciclo menstrual, de 1.000 folículos primordiais recrutados, 999 sofrem processo de atresia folicular. Está CORRETO o contido em:
- I, II e III.
 - I e III.
 - II e IV.
 - IV.
 - Todas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**
DA UNICAMP - SP

101 - Mulher, 18a, procura ginecologista referindo não ter tido sua primeira menstruação. Exame físico: estatura acima da média (percentil 95); fenótipo feminino; Tanner = M2-3P2. NAABORDAGEM DE AMENORREIA PRIMÁRIA, É CORRETO AFIRMAR:

- O teste de progesterona negativo confirma que a etiologia é de origem uterina.
- A principal manifestação do pseudo-hermafroditismo feminino é a síndrome dos testículos feminilizantes.
- É obrigatória a realização de gonadectomia em indivíduos com cariótipo contendo Y.
- O cariótipo e a dosagem das gonadotrofinas séricas devem ser os primeiros passos na investigação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**
PEDRO ERNESTO - RJ

102 - Com vida sexual ativa há pouco mais de seis meses, uma moça de 17 anos valia-se apenas de preservativos em seus encontros amorosos. Uma recente falha deixou-a tensa por quase um mês e ela decidiu que também iria tomar contraceptivos hormonais combinados. Seu ginecologista deu-lhe diversos conselhos e, ao mencionar vantagens do método escolhido, de certo não incluiu a possibilidade de:

- Alívio sintomático da dismenorreia.
- Menor incidência de cistos ovarianos.
- Melhora de crises de enxaqueca com aura.
- Diminuição do risco de carcinoma endometrial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)**SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE**
RIO DE JANEIRO - RJ

103 - Assinale a alternativa CORRETA sobre contracepção, avaliando riscos e benefícios.

- O uso de contraceptivos orais combinados é permitido no pós-parto imediato, desde que a paciente não amamente.
- A história prévia de TVP contraindica o uso de progestogênios isolados, orais ou injetáveis.
- A presença de NIC II contraindica contracepção hormonal combinada.
- A história familiar de câncer de mama não contraindica contracepção hormonal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)**SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE**
RIO DE JANEIRO - RJ

104 - Paciente de 23 anos, hígida, casada, G3PN1C1, comparece à maternidade com queixa de perda de líquido vaginal há 1 hora. Ao exame: corada, afebril. PA = 120 x 80 mmHg; UF = 36 cm; BCF = 140 bpm. Ausência de contrações uterinas. Colo: longo, posterior e fechado. Indicada cesariana segmentar. Paciente trouxe consentimento para laqueadura tubária, assinado pelo casal há 70 dias. Considerando a legislação vigente, assinale a alternativa CORRETA:

- A paciente poderá ser submetida à laqueadura tubária, durante a cesariana, devido à cesariana prévia.
- A paciente não poderá ser submetida à laqueadura tubária, durante a cesariana, porque tem menos de 25 anos.
- A paciente poderia ser submetida à laqueadura tubária, durante cesariana, se o consentimento tivesse sido assinado há pelo menos 90 dias.
- A paciente, nestas condições, não pode ser submetida à laqueadura tubária durante o parto.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)**HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN - SP**

105 - Com relação à embriologia do sistema urogenital, é CORRETO afirmar que:

- A elevação dos níveis de hormônio antimülleriano é essencial para o desenvolvimento do embrião do sexo feminino.
- A diferenciação da gônada primitiva para testículo ou ovário depende de fatores produzidos pelos ductos de Wolff ou de Müller.
- Os ductos mesonéfricos persistem no feto masculino e são os responsáveis pela formação dos testículos.
- Os ductos paramesonéfricos persistem no feto feminino e são responsáveis pela formação das tubas, do útero e de parte da vagina.
- Os ductos de Müller são responsáveis pela formação das glândulas vestibulares maiores, do hímen e da maior parte da vagina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)**HOSPITAL CENTRAL DA POLÍCIA MILITAR - RJ**

106 - Os folículos ovarianos são classificados, de acordo com seu estágio de desenvolvimento, em primordial, primário, pré-antral, antral e pré-ovulatório. Para que um folículo primário atinja o crescimento até folículo pré-ovulatório são necessários, aproximadamente:

- 2 dias.
- 5 dias.
- 15 dias.
- 25 dias.
- 85 dias.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ - PR**

107 - Uma paciente de 18 anos vem se consultar por amenorreia primária. Sobre esse caso, assinale a alternativa INCORRETA:

- Se for um caso de hipogonadismo, a dosagem de FSH pode indicar se o problema é em nível central ou ovariano.
- Pacientes com hipogonadismo hipergonadotrófico devem ser avaliadas com cariótipo, pois a etiologia pode ser disgenesia gonadal.
- Se a paciente apresentar desenvolvimento de mamas e ausência de útero e vagina, o cariótipo pode diferenciar agenesia mülleriana de insensibilidade androgênica.
- Pacientes com deficiência de GnRH apresentam amenorreia primária com hipogonadismo hipergonadotrófico.
- Hímen imperfurado pode ser a causa da amenorreia primária se a paciente não tem hipogonadismo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEL – PR

108 – Em relação à contracepção de emergência utilizando-se a minipílula com levonorgestrel, atribua V (Verdadeiro) ou F (Falso) para as afirmativas a seguir.

() Apresenta menos efeitos colaterais que o esquema que utiliza anticoncepcional combinado (estrogênio + progesterona) em altas doses.

() Tem eficácia comprovada até sete dias após a relação desprotegida. () Não interfere no ciclo menstrual.

() Apresenta baixa incidência de náuseas após seu uso.

() Não pode ser administrada em dose única de 1,5 mg.

Assinale a alternativa que contém, de cima para baixo, a sequência CORRETA:

a) V, F, V, F, V.

d) F, V, F, F, V.

b) V, F, F, V, F.

e) F, F, V, V, V.

c) F, V, V, F, F.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DE URGÊNCIA DE GOIÂNIA – GO

109 – Mulher com 18 anos, com hipogonadismo hipogonadotrófico, puberdade retardada e anosmia, tem como principal hipótese diagnóstica:

a) Síndrome de Turner.

b) Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

c) Síndrome de Morris.

d) Síndrome de Kallmann.

e) Síndrome de Savage.



1 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a alternativa INCORRETA sobre a diferenciação sexual. Letras A e B: são corretas. O sistema genital, apesar de ser diferenciado geneticamente no momento da fertilização, só pode ser diferenciado fenotipicamente após o primeiro trimestre da gravidez. A diferenciação sexual se completa por volta de 12 semanas nos fetos de sexo masculino e um pouco mais tarde nos de sexo feminino. Letra C: cor-

reta, pois a diferenciação para o sexo feminino é passiva e depende da ausência de testosterona. Por outro lado, a presença deste hormônio define o desenvolvimento de sexo masculino. Letra D: incorreta, pois cerca de 25% da testosterona circulante é secretada pelos ovários, 25% pelas suprarrenais e os 50% restantes são produzidos a partir da conversão periférica de androstenediona. Resposta: letra D.



2 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a alternativa CORRETA sobre os métodos anticoncepcionais. Vamos a elas: Letra A: incorreta, pois contraceptivos que contêm apenas progesterona não apresentam um risco significativo de doença tromboembólica. Letra B: incorreta, pois os dispositivos intrauterinos aumentam o risco relativo (e não absoluto) de gestação ectópica. Ou seja, o DIU diminui a chance de gestação em geral (risco absoluto), porém, quando esta ocorre, há maior chance de ser uma gestação ectópica (risco relativo). Letra C: incorreta, pois o mecanismo de ação contraceptivo do DIU de cobre não interfere com a ovulação. O DIU de cobre funciona como corpo estranho causando uma reação inflamatória local, que produz lesão tecidual mínima, porém suficiente para funcionar como espermicida. Causa mudanças bioquí-

micas e morfológicas no endométrio e altera o muco cervical. A reação inflamatória no endométrio cursa com alterações histológicas e bioquímicas importantes que interferem na fisiologia normal da espermomigração, fertilização do óvulo e implantação do blastocisto. Os íons de cobre interferem na vitalidade e na motilidade espermática, prejudicando-as, e também diminui a sobrevivência do óvulo no trato genital. Assim, pode-se concluir, pelos dados científicos disponíveis, que os DIUs com cobre agem não apenas na cavidade uterina, mas também fora dela, interferindo em várias etapas do processo reprodutivo. Letra D: correta, pois, de fato, os métodos hormonais somente de progesterona apresentam menor número de contraindicações do que os combinados, incluindo menor risco trombótico e menor risco cardiovascular. Resposta: letra D.



3 COMENTÁRIO A questão deseja saber o que é **CORRETO** em relação aos mecanismos de retrocontrole responsáveis pela regulação do ciclo menstrual e da ovulação. Vamos analisar cada uma das alternativas para chegar à resposta da questão: Letra A: incorreta, pois a inibina B é um peptídeo secretado nas células da granulosa, principalmente na fase folicular, e inibe a produção de FSH, por *feedback* negativo. Letra B: incorreta, pois o estradiol e

a progesterona promovem *feedback* negativo ao FSH, que reduz progressivamente após ovulação. Letra C: incorreta, pois a inibina A é secretada principalmente na fase lútea, e inibe a síntese de FSH e indiretamente reduz a produção de estradiol. Letra D: correta, pois os níveis crescentes e mantidos de estradiol na fase folicular final produzem *feedback* positivo para secreção LH, gerando o pico de LH e, conseqüentemente, a ovulação. Resposta: letra D.



4 COMENTÁRIO Questão “batida” nos concursos de residência médica. Ela trata de uma paciente com história de abortamento de segundo trimestre e que foi submetida a duas curetagens uterinas. A paciente evoluiu com amenorreia e mesmo com a realização dos testes da progesterona e do estrogênio mais progesterona não apresentou sangramento, mostrando que a amenorreia não era por deficiência hormonal, mas provavelmente por lesão provocada no endométrio devido às curetagens uterinas prévias. Para sedimentarmos, o teste da progesterona e o teste do estrogênio negativos indicam que o trato genital não está

patente, ou seja, está obstruído. Isto denota uma alteração no compartimento uterino! Provavelmente, as curetagens levaram ao desenvolvimento de sinéquias e à chamada síndrome de Asherman. Para avaliação do endométrio e da presença de sinéquias, o melhor exame é a histeroscopia. A síndrome de Sheehan é a chamada apoplexia hipofisária, que ocorre por conta de hemorragia pós-parto e leva a um pan-hipopituitarismo. Assim, não dá para ter dúvidas aqui: a hipótese diagnóstica é de síndrome de Asherman e está indicada a realização de histeroscopia para confirmação diagnóstica! Resposta: letra B.



5 COMENTÁRIO A denominação Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) engloba um conjunto de síndromes transmitidas de forma autossômica recessiva que se caracterizam por diferentes deficiências enzimáticas na síntese dos esteroides adrenais. As deficiências enzimáticas de HAC, na síntese do cortisol e da aldosterona, levam ao acúmulo de metabólitos precursores, dentre os quais o 17-OH-progesterona. As manifestações clínicas das HACs dependem da enzima envolvida e do grau de deficiência enzimática (total ou parcial). A apresentação clínica pode se expressar por insuficiência glicocorticoide (deficiência na síntese de cortisol), insuficiência mineralocorticoide (deficiência na síntese da aldosterona) ou por excesso de andrógenos (desvio da rota de síntese hormonal, com aumento de síntese dos precursores androgênicos). As síndromes clínicas mais frequentes de HAC podem ser divididas em 3 formas: forma clássica perdedora de sal, forma clássica não perdedora de sal e forma não clássica. A forma não clássica (de início tardio) de apresentação é cerca de 15 vezes mais frequente do que a forma clássica de HAC. Os pacientes frequentemente são assintomáticos ou as manifestações se apresentam tardiamente na infância ou adolescência. A hiperplasia adrenal congênita de início no adulto do sexo feminino imita a apresentação da Síndrome

dos Ovários Policísticos (SOP), com hiperandrogenismo e ciclos menstruais irregulares. Este tipo de hiperplasia adrenal congênita ocorre devido a uma mutação no gene CYP21 que codifica a enzima 21-hidroxilase, responsável pela maior parte dos casos de HAC, e resulta no acúmulo de 17-OH-progesterona. Com a mutação suave, os pacientes são assintomáticos até a adrenarca e são incapazes de converter uma porcentagem adequada de progesterona em cortisol e aldosterona, aumentando assim a produção de androgênios. Como na SOP, níveis elevados de andrógenos atenuam a maturação do oócito e, assim, resultam em anovulação e amenorreia. Nesta questão, temos uma paciente com amenorreia primária, elevação dos androgênios e também de 17-OH-progesterona. Este é um caso da forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita explicada anteriormente, de início tardio. Vale lembrar que a SOP (também chamada de síndrome de anovulação crônica) é uma patologia de exclusão, e para seu diagnóstico, além dos critérios diagnósticos, devemos afastar outras causas de amenorreia e hiperandrogenismo, como a própria hiperplasia congênita da suprarrenal ou tumores produtores de androgênio. Todas as outras afirmativas não apresentam elevação da 17-OH-progesterona e a resposta da questão é a letra D.



6 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual das alternativas é CORRETA sobre a fisiologia reprodutiva. Vamos a elas: Letra A: incorreta, pois a secreção hipotalâmica do GnRH é pulsátil e não contínua. Letra B: correta, pois a involução do corpo lúteo no ciclo precedente resulta em diminuição da progesterona, do estradiol e da inibina A. A redução destes hormônios resulta na suspensão do retrocontrole negativo sob a secreção de FSH. O consequente aumento das concentrações de FSH nos primeiros dias da fase folicular é o sinal para novo recrutamento folicular. Letra C: incorreta, pois ocorre exatamente o contrário do que foi exposto na alternativa. A teoria das duas células, duas gonadotro-

finas, afirma que há uma subdivisão e uma atividade de síntese de hormônios esteroides em compartimentos no folículo em desenvolvimento: as células de **TECA** sob efeito do **LH** produzem androgênios a partir do colesterol; enquanto as células da **GRANULOSA** sob efeito do **FSH** produzem estrógenos a partir dos androgênios. Letra D: incorreta, pois a elevação dos níveis de estrogênio produz um *feedback* **NEGATIVO** sobre a secreção de FSH. Letra E: incorreta, pois se a gravidez ocorre, o hCG mantém o funcionamento do corpo lúteo, na medida em que ele mimetiza a ação do LH, até que a esteroidogênese placentária se estabeleça plenamente. Resposta: letra B.



7 COMENTÁRIO Questão sobre a interpretação da propedêutica da amenorreia secundária. Convém lembrar que esta afecção é definida pela ausência de menstruação por no mínimo três ciclos consecutivos em mulheres com ciclos menstruais regulares prévios durante a menacme ou ausência de menstruação por seis meses em mulheres com ciclos irregulares. A dosagem da fração beta-hCG permite excluir uma gestação em curso. A paciente foi submetida ao teste da progesterona, o qual foi positivo. Vamos aproveitar para lembrá-lo. Este teste avalia simultaneamente o status estrogênico e a patência do trato genital de saída (compartimento I). Como ocorreu sangramento de supressão dois a sete dias após o término do esquema, sabemos que o estrogênio endógeno ocasionou a proliferação endometrial e o trajeto de saída está pérvio. Neste caso, é plausível concluir que: houve provavelmente

anovulação; há estrogênio endógeno; ocorreu resposta endometrial satisfatória. Logo, a paciente possui níveis plasmáticos adequados de estradiol e, conseqüentemente, a letra A é correta. As demais alternativas são incorretas. O hipogonadismo hipogonadotrófico (letra B) é avaliado pela dosagem do FSH, a qual revela níveis inferiores a 5 mUI/ml, por causas hipotalâmica ou hipofisária. Não há incapacidade dos ovários em sintetizar estrógenos (letra C), pois nestes casos o teste da progesterona é negativo (ausência de sangramento). As alterações uterinas ou endometriais (letra D) são avaliadas com o teste do estrogênio associado à progesterona, se não houver sangramento há alteração no trato genital de saída (compartimento I). Por fim, quando o teste da progesterona é positivo, a principal hipótese é de anovulação e, portanto, não há necessidade de realizar outros testes (letra E). Resposta: letra A.



8 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a alternativa **CORRETA** em relação ao ciclo menstrual e ovulação. Vamos avaliar cada uma delas: Letra A: INCORRETA, pois a foliculogênese inicial independe do estímulo das gonadotrofinas. O crescimento folicular a partir do estágio de folículo pré-antral é acelerado pelo FSH e, portanto, passa a depender das gonadotrofinas produzidas na hipófise. Letra B: CORRETA, pois o sucesso do desenvolvimento folicular depende de sua capacidade de transformar seu microambiente androgênico em um microambiente estrogênico. A conversão em um folículo com microambiente estrogênico seleciona este folículo e o destina a ovular. Esta seleção ocorre no período que vai do quinto ao sétimo dia do ciclo. O processo de seleção folicular é resultado de duas ações estrogênicas: uma interação local com FSH, dentro do folículo, e um efeito em nível hipotalâmico na produção de FSH. Letra C: INCORRETA, pois é o FSH que atua

aumentando o número de receptores de FSH e LH. No estágio final do desenvolvimento do folículo antral, o FSH induz o aparecimento de receptores de LH também nas células da granulosa, o que permite que o folículo responda melhor ao pico de LH no meio do ciclo, responsável pela ovulação. Letra D: INCORRETA, pois o padrão de secreção de gonadotrofinas correlaciona-se muito com a produção de estrogênios. Quando os níveis de estrogênio estão baixos há estímulo à secreção de gonadotrofinas hipofisárias para estimularem mais intensamente o ovário. Letra E: INCORRETA, pois no período pré-ovulatório, a concentração plasmática de estradiol está elevada. A concentração e o tempo de duração da elevação do estradiol são determinantes para a liberação do LH. Para tanto, a concentração de estradiol deve ser maior do que 200 pg/ml, que deve persistir por aproximadamente 50 horas. Resposta: letra B.



9 COMENTÁRIO Questão sobre os efeitos benéficos dos Anticoncepcionais Combinados Orais (ACO). O uso de ACO apresenta benefícios claramente estabelecidos. Entre eles podemos destacar: redução do risco de câncer de ovário e endométrio, principalmente do primeiro (letra A); redução do fluxo menstrual e da incidência de dismenorreia (letra C); diminuição da incidência de anemia provocada pelo fluxo menstrual intenso e regularização dos ciclos menstruais (letra D). Logo, as letras A, C e D são corretas. Outro aspecto classicamente abordado em questões de provas de residência médica refere-se ao aumento do risco de desenvolvimento do adenoma hepatocelular em usuárias de contraceptivos orais combinados. O risco refere-se a formulações de alta dose estrogênica em mulheres acima dos 35 anos e com longo tempo de uso da medicação. Vale lembrar que não existem dados

disponíveis acerca das formulações atuais de baixa dose contraceptiva. Esse tumor benigno, considerado uma doença rara com incidência estimada para usuárias de pílula de 1/100.000 usuárias por ano, pode se relacionar à urgência hemorrágica intraperitoneal, levando a grandes cirurgias hepáticas com elevada mortalidade. Portanto, há um maior risco de adenoma hepático, o que exclui a letra B dos efeitos benéficos do uso dos ACO. É importante salientar que uma vez que todos os esteroides sexuais têm grande metabolização hepática, o impacto dos contraceptivos hormonais em pacientes com doenças do fígado constitui-se em situação de difícil manejo na prática médica. Doenças hepáticas graves e/ou agudas contraindicam formalmente o uso de contraceptivos hormonais, incluindo as minipílulas de progestogênio, que praticamente não têm outras contraindicações. Resposta: letra B.



10 COMENTÁRIO Questão Clássica. Ela descreve uma mulher de 32 anos com quadro de oligomenorreia/amenorreia secundária que, no momento, está fazendo uso de Anticoncepcional Combinado Oral (ACO) e apresenta exame ginecológico e ultrassonografia pélvica normais. Diante desta evolução, qual seria a hipótese diagnóstica mais provável? Só podemos pensar na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). E por que ela seria a hipótese mais plausível? Porque ela pode ser identificada em aproximadamente 90% das pacientes com ciclos irregulares, exatamente o quadro clínico da paciente. Mas note que como ela não apresenta sinais clínicos de hiperandrogenismo e ovários policísticos à ultrassonografia (critérios de Rotterdam), não podemos fechar esta hipótese diagnóstica. Mas, certamente, você percebeu que a ausência de achados clínicos e ultrassonográficos que, por sua vez, nos remetem à SOP, se deve ao uso de ACO, o qual proporciona ótimos resultados na diminuição das concentrações séricas de androgênios, na regularização dos ciclos menstruais, pela diminuição da espessura endometrial que propicia sangramento uterino regular, e melhora dos sinais clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo). Exatamente neste contexto, analisaremos cada uma das alternativas para chegar à resposta da questão: Letra A: INCORRETA, pois a SOP pode ser identificada em 30 a 40% das pacientes com infertilidade pela oligo/anovulação. Logo, a síndrome se associa à diminuição da fertilidade. A ausência de ovulação está correlacionada à presença de elevados níveis séricos de androgênios que, no microambiente ovariano, impede a correta maturação folicular e a

ovulação. Assim, nas pacientes que desejam engravidar preconiza-se, inicialmente, dieta e exercícios físicos. Caso permaneça a anovulação, o segundo passo é indução da ovulação com citrato de clomifeno e, naquelas pacientes com resistência insulínica, pode-se associar a metformina. Nos casos refratários, tentar indução com gonadotrofinas ou, até mesmo, fertilização *in vitro*. Letra B: INCORRETA, pois os ACOs têm vários efeitos benéficos no manejo da SOP, que incluem: supressão do LH pelo componente progestínico do ACO, que resulta em menor produção ovariana de androgênios; aumento da produção hepática de SHBG pelo componente estrogênico do ACO, que diminui a concentração de testosterona livre; redução dos níveis circulantes de androgênios, incluindo os níveis de S-DHEA, o qual, em parte, é independente dos efeitos do LH e da SHBG; diminuição da conversão de testosterona e Di-hidrotestosterona (DHT) na pele mediante inibição da 5-alfarredutase. Letra C: CORRETA, pois o hirsutismo é um sinal clínico bastante frequente na SOP e decorre do hiperandrogenismo. Vale lembrar que o uso de ACO, principalmente com um progestogênio de ação antiandrogênica periférica, como o acetato de ciproterona, é uma estratégia bastante eficaz no manejo desta manifestação. Letra D: INCORRETA, pois a determinação de gonadotrofinas e do estradiol é de pouca valia no diagnóstico da SOP, pois o que a define são os critérios de Rotterdam, pela presença de dois dos três critérios a seguir: oligo/anovulação; sinais clínicos ou laboratoriais de hiperandrogenismo; ovários policísticos à ultrassonografia. Resposta: letra C.



11 COMENTÁRIO A questão trata de uma paciente de 18 anos, portadora de amenorreia secundária há 4 meses, sem uso de medicação e sem vida sexual ativa, que deseja saber qual é a hipótese diagnóstica mais plausível com sua justificativa hormonal correspondente. Vamos às alternativas: Letra A: correta, pois a queixa de ansiedade com a proximidade do vestibular referida pela paciente é um dado fundamental para responder à questão, já que estados de grande tensão são causa de amenorreia hipotalâmica, na medida em que promovem desregulação e diminuição na pulsatilidade do GnRH. Letra B: incorreta, pois a síndrome de Sheehan resulta da necrose hipofisária secundária à isquemia local, que pode ocorrer em hemorragias com instabilidade hemodinâmica no parto. Perceba que não há nenhuma informação no enunciado que levante esta hipótese. Letra C: incorreta, pois embora a falência ovariana precoce ocorra antes dos

40 anos, ela passa por um período variável de transição, antes do ovário entrar em falência permanente e levar à menopausa precoce. Apareceriam sintomas climatéricos, como fogachos e ressecamento vaginal, o que não condiz com o caso da nossa paciente. Letra D: incorreta, pois como não há menção no enunciado à presença de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e/ou de aspecto micropolicístico ovariano à ecografia transvaginal, não é possível pensar em síndrome dos ovários policísticos, lembrando que são necessários dois dos três critérios de Rotterdam para definir o diagnóstico de SOP. A título de bagagem teórica, a informação do enunciado de que a paciente nega atividade sexual é sempre valiosa na investigação da amenorreia, pois em todas as mulheres na menacme com amenorreia, a hipótese diagnóstica de gravidez deve ser aventada, mas pode, teoricamente, ser descartada neste caso. Resposta: Letra A.



12 COMENTÁRIO A questão pergunta a afirmativa INCORRETA sobre Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Letra A: correta, pois o diagnóstico de SOP é estabelecido pela presença de dois dos três critérios do Consenso de Rotterdam, a saber: oligo ou anovulação; sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo; ovários policísticos à ultrassonografia, com 12 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano aumentado (maior que 10 cm³). Letra B: correta, pois na SOP, ocorre um aumento acentuado do LH, logo pode-se encontrar, na avaliação hormonal, uma proporção LH:FSH de 2 para 1. Entretanto, vale salientar que este achado não faz parte dos critérios diagnósticos para a síndrome. Letra C: incorreta, pois

o escore de Ferriman e Gallwey é útil na avaliação do hirsutismo. Ele avalia o crescimento de pelos grossos e pigmentados em regiões onde não deveriam existir na mulher (ex.: face, tórax e abdome) e estipula um somatório de pontos para partes específicas do corpo como face, tórax, abdome, genitália, dorso e raiz de coxa. São atribuídos pontos para cada região e quando a pontuação é maior que oito, atesta-se a presença de hirsutismo. Letra D: correta, pois aproximadamente 50% das pacientes portadoras de SOP apresentam síndrome metabólica. Letra E: correta, pois nos quadros de resistência insulínica associada, a metformina poderá ser utilizada como medida terapêutica, inclusive para melhorar a ovulação. Resposta: letra C.



13 COMENTÁRIO Questão sobre amenorreia primária. Vamos lembrar que a amenorreia primária é a ausência de menstruação aos 14 anos associada à falha no desenvolvimento sexual (ausência de caracteres sexuais secundários) ou ausência de menstruação aos 16 anos, mesmo com desenvolvimento sexual secundário normal. Analisando cada uma das alternativas para chegar à resposta da questão: Letra A: INCORRETA, pois é dito no caso clínico que a paciente está com 16 anos e não apresenta caracteres sexuais secundários até o momento, conseqüentemente, é necessária investigação. Letra B: INCORRETA, pois o teste da progesterona, em geral, faz parte da prope-dêutica da investigação da amenorreia secundária, e não da primária. Ele avalia simultaneamente o *status* estrogênico e a patência do trato genital de saída. Lembre-se de que estamos falando aqui de amenorreia primária. A investigação inicial da amenorreia primária exige a avaliação da presença ou ausência de caracteres sexuais secundários e, no caso de ausência,

como na paciente em questão, é necessária a avaliação dos níveis de FSH e LH para diferenciarmos disgenesia gonádica das amenorreias hipofisárias e hipotalâmicas, que contariam com valores de FSH e LH baixos, diferenciados posteriormente pelo teste de GnRH. A disgenesia gonádica é a principal causa de amenorreia primária sem desenvolvimento de caracteres sexuais e elevação de gonadotrofinas e requer a solicitação de cariótipo para a confirmação diagnóstica. Letra C: INCORRETA, pois, no contexto da medicina de família e comunidade, a investigação inicial deve ser realizada no posto de saúde e, somente em caso de alteração no decorrer do acompanhamento, deverá haver o encaminhamento ao especialista. Letra D: CORRETA, pois as dosagens de estradiol, prolactina, FSH, LH e TSH podem ser solicitadas nas amenorreias primárias com presença de caracteres sexuais secundários com presença de vagina, embora sejam mais significativos na investigação da amenorreia secundária. Resposta: letra D.



14 COMENTÁRIO Esta mulher tem amenorreia primária. A amenorreia primária é a ausência de menstruação aos 14 anos associada à ausência de desenvolvimento sexual secundário ou ausência de menstruação aos 16 anos, mesmo com desenvolvimento sexual normal. A principal causa de amenorreia primária sem desenvolvimento sexual secundário (hipogonadismo) com elevação das gonadotrofinas (hipergonadotrófico) é a disgenesia gonadal. E dos casos de disgenesia gonadal, a síndrome de Turner é a causa mais comum, sendo responsável por cerca de

50% dos casos. A genitália é feminina e pré-púbere, enquanto útero, vagina e trompas estão presentes, mas infantilizados. Outros estigmas que podem ser encontrados são: baixa estatura, linfedema congênito, pescoço alado, cúbito valgo, peito em escudo com mamilos excessivamente separados, nevos cutâneos, anormalidades cardiovasculares, rins em ferradura e outras alterações renais, implantação baixa dos cabelos e das orelhas, palato arqueado e quarto metacarpo curto. É indispensável, portanto, solicitar o cariótipo para essa paciente. Resposta: letra C.



15 COMENTÁRIO A questão pergunta qual afirmativa é incorreta sobre o ciclo menstrual. Letra A: correta. A duração do ciclo menstrual é dependente da fase folicular, que possui duração variável, enquanto a fase lútea tem uma duração mais ou menos fixa de 14 dias após a ovulação. A modificação do período da ovulação ou mesmo a não ocorrência da ovulação modificam a duração do ciclo menstrual, pois modificam o início da fase lútea. Letra B: incorreta. A liberação de GnRH é pulsátil e a sua variação irá influenciar a liberação de FSH e LH, no entanto ela ocorre no hipotálamo e não na

hipófise. Letras C e D: corretas e conceituais. O GnRH é um decapeptídeo liberado de forma pulsátil pela porção do hipotálamo conhecida como núcleo arqueado ou infundibular, cujos prolongamentos axonais terminam na eminência mediana e na haste infundibular. Este hormônio é captado e transportado pelo plexo capilar até a circulação porta-hipofisária, alcançando a hipófise. Letra E: correta. Distúrbios psicológicos, perda de peso exagerada, doenças crônicas e exercícios físicos podem inibir a secreção de pulsos de GnRH. Resposta: Letra B.



16 COMENTÁRIO Vamos avaliar as afirmativas sobre o ciclo menstrual para descobrir qual é a CORRETA: Letra A: INCORRETA, pois o GnRH é um decapeptídeo que estimula a liberação de gonadotrofinas na adeno-hipófise, e não na neuro-hipófise. Letra B: CORRETA, pois na teoria das duas células, duas gonadotrofinas, o LH se liga às células da teca estimulando a produção de androgênios a partir do colesterol. Letra C: INCORRETA, pois a inibina A é secretada pelo corpo lúteo (células granulosas luteinizadas) sob controle de LH, enquanto a inibina B é secretada pelas células da granulosa mediante o estímulo de FSH. As duas formas

inibem a síntese e a liberação de FSH. Letra D: INCORRETA, pois o pico de LH ocorre no fim da fase folicular e representa o gatilho para a ovulação. Embora haja um pequeno aumento na produção de progesterona 12 a 24 horas antes da ovulação (luteinização), o aumento de seus níveis de forma aguda na fase lútea caracteriza esta fase, em virtude de sua produção pelo corpo lúteo. Letra E: INCORRETA, pois a enzima aromatase está presente nas células da granulosa e é responsável pela conversão dos androgênios produzidos (androstenediona e testosterona) a partir do colesterol nas células da teca em estrona e estradiol. Resposta: letra B.



17 COMENTÁRIO Questão sobre interação medicamentosa com anticoncepcionais, informação que pode ser obtida na publicação da OMS sobre os “Critérios médicos de elegibilidade para uso de métodos anticoncepcionais”. De acordo com essa fonte, os anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato e oxcarbazepina) não devem ser associados com anticoncepcionais orais combinados,

sendo considerados categoria 3 (os riscos decorrentes do uso, em geral, superam os benefícios). Observando a mesma relação de critérios de elegibilidade, a rifampicina também é considerada categoria 3 para uso desse método. Diante do exposto, a única medicação descrita que não apresenta contraindicação ou interação com os anticoncepcionais orais combinados é o omeprazol. Portanto, a resposta é a letra D.



18 COMENTÁRIO O enunciado da questão descreve uma paciente com hipogonadismo hipogonadotrófico, puberdade tardia, anosmia e deseja saber qual sua principal hipótese diagnóstica. Analisando cada uma das alternativas: Letra A: incorreta, pois a síndrome de Turner é causa de hipogonadismo hipergonadotrófico. Ela se caracteriza por alguns estigmas que não estão descritos no enunciado, como pescoço alado, baixa estatura, implantação baixa de cabelos, palato arqueado, tórax em escudo, hipertelorismo papilar e ocular, cúbito valgo e quarto metacarpo curto, além de anormalidades cardiovasculares e renais. Letra B: incorreta, pois a síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser é uma disgenesia mülleriana que se caracteriza por gonadotrofinas normais. Há ausência ou hipoplasia uterina de dois terços superiores da vagina e trompas. O cariótipo é feminino, com os ovários presentes e normais. Portanto, o desenvolvimento sexual secundário é completo. Letra C: incorreta, pois a síndrome de Morris é causa de desenvolvimento puberal assincrônico e caracteriza-se

por aumento do LH com FSH normal a elevado. São meninas altas, por vezes eunucoides, com pelos pubianos escassos, vagina curta, mamas com papilas imaturas e volume normal. Ela é resultado da insensibilidade periférica aos androgênios em indivíduos com genótipo 46 XY. Letra D: está correta, pois a síndrome de Kallmann é causa de hipogonadismo hipogonadotrófico, levando à puberdade tardia e amenorreia primária. A alteração do olfato é sugestiva desta síndrome, que consiste na tríade de anosmia, hipogonadismo hipogonadotrófico e cegueira. Observamos também infantilismo sexual e biotipo eunucoide, podendo haver algum grau de desenvolvimento mamário. Letra E: incorreta, pois a síndrome de Savage ou síndrome dos ovários resistentes é causa de hipogonadismo hipergonadotrófico. Ela se caracteriza por uma resistência ou ausência dos receptores ovarianos à ação das gonadotrofinas. Não há o *feedback* negativo exercido pelos produtos da síntese ovariana, levando a um aumento das gonadotrofinas. Resposta: letra D.



19 COMENTÁRIO Esta questão aborda o tratamento do microadenoma hipofisário e apresenta uma paciente jovem, 28 anos, sintomática, com oligomenorreia e com dosagem elevada de prolactina. Assim, neste caso, a classificação funcional mais provável do adenoma hipofisário é de tumor produtor de prolactina (prolactinoma). Vale lembrar que os microadenomas são os adenomas hipofisários com diâmetro menor que 10 mm; quando maior, são chamados macroadenomas. O tratamento clínico é a principal abordagem terapêutica do microadenoma hipofisário (assim como dos macroadenomas), com resposta rápida e satisfatória na maioria

dos casos. Diferentemente dos outros hormônios da hipófise anterior, que são controlados por fatores liberadores, a prolactina é controlada por um fator inibidor, o PIF, que é a dopamina. O medicamento classicamente empregado é a bromocriptina, que representa um agonista dopaminérgico, o qual se liga aos receptores da dopamina nas células produtoras de prolactina na hipófise, agindo como o PIF (*Prolactin Inhibiting Factor*). Assim, a bromocriptina tem ação sobre as células tumorais levando à diminuição do volume do tumor a partir da redução do número de células por necrose e reposição por fibrose. Resposta: letra D.



20 COMENTÁRIO A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) pode apresentar ampla gama de sinais e sintomas, sendo importante a pesquisa das principais queixas da paciente. De modo geral, as irregularidades menstruais, hirsutismo, acne, obesidade e a infertilidade são as queixas dominantes. Em linhas gerais, o tratamento da paciente com SOP depende do objetivo final: controle da irregularidade menstrual; tratamento do hirsutismo; desejo de gestação; manejo da resistência insulínica. Os anticoncepcionais orais têm como principal objetivo nas pacientes com SOP o controle da irregularidade menstrual, diminuindo o sangramento irregular e menorragias e, portanto, a letra C está CORRETA. Mas os anticoncepcionais, principalmente os anticoncepcionais orais combinados, apresentam outros benefícios no manejo

da SOP como: - Redução de pelos nas mulheres hirsutas, principalmente, quando se utiliza progestogênios com ação antiandrogênica, como a ciproterona; - Supressão do LH pelo componente progestínico, que resulta em menor produção ovariana de androgênios; - Aumento da produção hepática de SHBG pelo componente estrogênico do ACO, que diminui a concentração de testosterona livre; - Diminuição da conversão de testosterona e di-hidrotestosterona na pele mediante inibição da 5-alfarredutase (letras A e D incorretas). Como o enunciado deixa claro que deseja saber qual é o principal objetivo do uso dos anticoncepcionais orais em associação às drogas com ação antiandrogênica no tratamento da acne e hirsutismo na SOP, sem dúvidas, a resposta é evitar o sangramento irregular e menorragias. Resposta: letra C.



21 COMENTÁRIO O uso de Anticoncepcionais Combinados Orais (ACO) entre 6 semanas e 6 meses após o parto, em lactantes, é considerado categoria 3 (contraindicação relativa) pela OMS, devido à redução da produção do leite. Nas primeiras 6 semanas após o parto em pacientes que amamentam, ele é considerado categoria 4 (contraindicação absoluta) devido ao elevado risco trombótico. O DIU de cobre pode ser inserido até 48 horas ou após 4 semanas de puerpério, independente da amamentação. O Implanon é um implante subdér-

mico que libera progesterona e não apresenta qualquer restrição em mulheres amamentando, de acordo com a 5ª edição do manual da OMS (2015). Na versão anterior (2009), ele não era recomendado nas primeiras 6 semanas caso a paciente amamentasse. Não existem restrições quanto ao uso de preservativos, exceto alergia ao látex. Assim, apenas os anticoncepcionais combinados não devem ser utilizados nesta paciente com 2 meses de puerpério e em aleitamento. A resposta está na letra C.



22 COMENTÁRIO Temos uma paciente apresentando amenorreia secundária, aparentemente sem outras queixas. A primeira conduta em uma paciente com amenorreia secundária é afastar gestação, etapa que foi omitida no enunciado. Pulando esta conduta, a etapa subsequente corresponde à dosagem de prolactina e do TSH, explicada pelo baixo custo e simplicidade. Nesta paciente, a prolactina está elevada (102 ng/ml, normal entre 5 e 20 ng/ml). Portanto, a hiperprolactinemia é a causa provável da amenorreia secundária da paciente, já que as demais dosa-

gens hormonais estão normais. A avaliação por ressonância ou tomografia de crânio deve ser feita em todas as pacientes com hiperprolactinemia para afastar um tumor hipofisário produtor de prolactina, exceto nos casos de pacientes em uso de drogas sabidamente associadas à elevação da prolactina. Como não há este relato na questão, devemos realizar exame de imagem da sela túrcica. Não há indicação de terapia hormonal ou anticoncepção combinada neste momento. E mais, não há dados para pensarmos em síndrome dos ovários policísticos. Resposta: letra E.



23 COMENTÁRIO Questão direta! São contraindicações absolutas ao uso de DIU: a suspeita ou confirmação de gestação, anomalias uterinas que distorcem a cavidade, câncer de colo uterino ou câncer de endométrio e

sangramento vaginal de origem desconhecida. A história de gestação prévia a termo não configura contraindicação ao uso de DIU e, conseqüentemente, responde à questão. Resposta: letra C.



24 COMENTÁRIO Questão clássica. A questão aborda uma paciente de 17 anos, apresentando amenorreia primária, ausência de caracteres sexuais secundários e anosmia ou hiposmia. Neste caso, o diagnóstico mais provável é a síndrome de Kallmann (letra B), que é uma amenorreia de causa hipotalâmica, causada por uma falha na migração das células neuronais olfatórias e das células produtoras de GnRH do epitélio nasal da placa cribiforme do nariz até a área pré-óptica e hipotalâmica durante a embriogênese. Assim, a síndrome de Kallmann na mulher caracteriza-se por amenorreia primária, por secreção deficiente de GnRH, infantilismo sexual e anosmia ou hiposmia. Vamos aproveitar para relembrar os conceitos das síndromes citadas nas demais alternativas: A síndrome de Asherman (letra A) é definida pela presença de sinéquias intrauterinas decorrentes de agressão endometrial prévia, geralmente causando amenorreia secundária. As curetagens uterinas excessivas ou repetidas, processos inflamatórios (doença inflamatória pélvica grave ou endometrite tuberculosa), substâncias cáusticas e outras cirurgias uterinas (partos laboriosos, extração manual da placenta) podem causar a síndrome. A síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (letra C) é uma anormalidade anatômica do trato genital, ou seja, é uma disgenesia mülleriana que se caracteriza por gonadotrofinas normais. Há ausência ou

hipoplasia uterina, o que explica a amenorreia primária, e a ausência de dois terços superiores da vagina e trompas. O cariótipo é feminino, os ovários presentes e normais. Portanto, o desenvolvimento sexual secundário é completo. A síndrome de Morris (letra D) representa o pseudo-hermafroditismo masculino. Ocorre por um defeito nos receptores androgênicos. Os pacientes em termos de genótipo são homens (XY), mas têm um defeito que impede a função normal do receptor androgênico, levando ao desenvolvimento do fenótipo feminino. Por esse motivo, tais pacientes desenvolvem características sexuais secundárias femininas, mas não apresentam menstruação. Como se trata de paciente 46 XY, os testículos estão presentes e funcionantes, o que implica na produção de hormônio antimülleriano e, portanto, não há estruturas femininas internas (müllerianas) como útero, dois terços superiores da vagina e trompas. Também não há desenvolvimento dos ductos de Wolff, visto que não há resposta à testosterona. Por fim, a síndrome de Sheehan (letra E) é uma necrose hipofisária secundária à isquemia local, que pode ocorrer em hemorragias com instabilidade hemodinâmica no parto. Define a insuficiência pituitária por hipóxia, em função do espasmo das artérias pituitárias no choque hipovolêmico no parto. É causa de amenorreia secundária. Pelos motivos expostos, a resposta é a letra B.



25 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual das alternativas sobre a realização de cirurgia para esterilização está em acordo com a legislação brasileira vigente. Vamos avaliar cada uma delas para chegarmos à resposta: Letras A e C: incorretas, pois a esterilização cirúrgica como método contraceptivo somente será executada através da laqueadura tubária, vasectomia ou de outro método cientificamente aceito, sendo vedada através da histerectomia ou da ooforectomia. Letras B e E: incorretas, pois segundo as leis brasileiras vigentes, a esterilização voluntária é permitida apenas para: homens e mulheres com capacidade civil plena e maiores de 25

anos de idade **OU** pelo menos dois filhos vivos, desde que observado o prazo mínimo de 60 dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico. Neste período, será propiciado à pessoa interessada acesso a serviço de regulação da fecundidade, incluindo aconselhamento por equipe multidisciplinar, com o objetivo de desencorajar a esterilização precoce. Letra D: correta, pois de acordo com a legislação brasileira vigente, a esterilização cirúrgica definitiva é permitida em caso de risco de morte ou à saúde da mulher ou do futuro concepto, testemunhado em relatório escrito e assinado por dois médicos. Resposta: letra D.



26 COMENTÁRIO No caso da hipertensão arterial crônica, a classificação pelos critérios de elegibilidade da OMS (2009 e 2015) irá depender dos níveis pressóricos. No caso da questão, quando a PA sistólica é de 140-159 ou a diastólica é de 90-99, classifica-se a hipertensão como categoria 3 (riscos superam benefícios) – letra A incorreta. A história de trombose venosa profunda/embolia pulmonar ou trombose ativa é classificada como categoria 4 (contraindicação absoluta). – Letra B correta. O câncer de mama atual

é classificado como categoria 4. Se prévio ou sem evidência de doença por 5 anos, classifica-se como categoria 3 – letra C incorreta. O tabagismo com idade < 35 anos é classificado como categoria 2 (benefícios superam os riscos). Quando a idade for maior que 35 anos, a classificação depende do número de cigarros fumados por dia: se menos de 15 cigarros/dia, a categoria é 3 e se mais de 15 cigarros/dia, a categoria passa a ser 4 – letra D incorreta, pois depende da idade. Gabarito: letra B.



27 COMENTÁRIO Questão clássica que exige conhecimento dos critérios de elegibilidade da OMS para o uso de métodos contraceptivos. Segundo esta publicação, em paciente tabagista com menos de 35 anos, os métodos que podem ser usados sem restrições, ou seja, enquadrados como categoria 1 da OMS seriam o DIU de cobre, o SIU de levonorgestrel, o implante, o injetável de progesterona e a minipílula.

Consequentemente, a única alternativa que contempla uma das opções supracitadas na condição apresentada no enunciado é a letra C. Todos os outros métodos listados nas outras alternativas (anel vaginal, adesivo transdérmico e pílula oral combinada) são categoria 2 da OMS: podem ser usados, mas com restrições. As vantagens superam os riscos, mas o acompanhamento médico deve ser mais frequente. Resposta: letra C.



28 COMENTÁRIO Segundo a Lei do Planejamento Familiar de Dezembro de 1996: “É vedada a esterilização cirúrgica em mulher durante os períodos de parto ou aborto, exceto nos casos de comprovada necessidade, por cesarianas sucessivas anteriores”. Esta paciente não pode fazer a laqueadura no momento do parto porque ela não tem risco de vida em uma nova gestação e ela não tem cesarianas (no plural, pelo menos duas) anteriores. É fácil de entender: o objetivo da lei é evitar que se aumente o número de cesarianas apenas com a justificativa de laqueadura tubária, sem indicação obstétrica. Uma paciente que tem uma cesariana anterior pode ter parto normal depois; no entanto, a paciente que tem duas cesa-

rianas, obrigatoriamente, vai ser submetida à cesariana pelo risco de ruptura uterina. Nesta paciente, com duas cesarianas anteriores, a cesárea já tem uma indicação obstétrica, então, não irá aumentar o número de cirurgias. Para os que argumentam que a paciente do caso será submetida a uma nova cirurgia, ela pode fazer laqueadura por via transvaginal (acesso pelo fundo de saco posterior, sem cicatriz, dura aproximadamente 30min) ou por videolaparoscopia (cicatrices pequenas, procedimento rápido), então ela não vai ter a mesma incisão Pfannenstiel obrigatoriamente. Nestas questões de laqueadura pense sempre que o objetivo é reduzir o número de cesarianas. Gabarito: letra D.



29 COMENTÁRIO Os princípios éticos no atendimento a adolescentes nos serviços de saúde se referem especialmente à privacidade, caracterizada pela não permissão de outrem no espaço da consulta; confidencialidade, definida como acordo entre profissional da saúde e cliente de que as informações discutidas durante e após a consulta não podem ser passadas aos responsáveis sem a permissão do adolescente; sigilo, regulamentado pelo artigo 103 do Código de Ética Médica, no qual é vedado ao médico revelar segredo profissional referente à paciente menor de idade, inclusive a seus pais ou responsáveis legais, desde que o menor tenha capacidade de avaliar seu problema e de se conduzir por seus próprios meios para solucioná-lo, salvo quando a não revelação possa acarretar danos ao paciente; e autonomia, contida no Capítulo II, art. 17, do Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), o qual consiste no direito ao respeito, na inviolabilidade da integridade física, psíquica e moral da criança e do adolescente, abrangendo a preservação da imagem, da

identidade, da autonomia, dos valores, ideias e crenças, dos espaços e objetos pessoais. Adolescentes procuram frequentemente atendimento médico com queixas relacionadas com a prática sexual, entre elas a busca por métodos contraceptivos, situação proposta no enunciado da questão, e informações sobre infecções sexualmente transmissíveis. É importante salientar que a contracepção é um direito reprodutivo, considerado direito humano fundamental. Portanto, os adolescentes podem decidir livremente e responsabilmente sobre a própria vida sexual e reprodutiva, ter acesso à informação e aos meios para o exercício dos direitos individuais livre de discriminação, coerção ou violência. Consequentemente, o médico que atendeu a adolescente adotou uma conduta errada e considerada uma infração ética, pois, pelos motivos expostos anteriormente, apesar da paciente ser menor de idade, ela demonstrou ter capacidade de tomar decisões relativas a sua saúde e, portanto, não há necessidade de comunicar aos responsáveis legais assuntos de sua vida sexual. Resposta: letra A.



30 COMENTÁRIO Poderíamos acertar a questão sabendo somente a primeira e a última afirmativas. Mas vamos aproveitar para revisar a anticoncepção de emergência. Afirmativa I: Verdadeira. O levonorgestrel tem menos efeitos colaterais que o método de Yuzpe, que combina estrogênio e progesterona. Afirmativa II: Falsa. A contracepção hormonal de emergência pode ser usada em até 5 dias, idealmente nas primeiras 72 horas após o coito desprotegido. Quanto mais próximo do ato sexual, maior sua efetividade. Afirmativa III: Falsa. A contracepção de emergência tem por objetivo retardar a ovulação. A

maior parte das pacientes terá sangramento no período esperado e menores parcelas terão seu fluxo adiantado ou atrasado. Se houver atraso de mais de 7 dias ou não ocorrer sangramento após 4 semanas do uso do método, é recomendada a realização de teste de gravidez. Afirmativa IV: Verdadeira. A intolerância gástrica é mais comum no método de Yuzpe, sendo o levonorgestrel, em geral, bem aceito. Afirmativa V: Falsa. O levonorgestrel pode ser administrado em dose única de 1,5 mg ou duas doses de 0,75 mg espaçadas por 12h, sendo os dois esquemas igualmente eficazes. Resposta correta: letra B.



31 COMENTÁRIO A ovulação acontece como resultado da ação simultânea de diversos mecanismos que ocorrem no folículo dominante, que estimulam a sua maturação e induzem a rotura folicular. Somente o folículo que atinge seu estágio final de maturação é capaz de se romper. O marcador fisiológico mais importante da aproximação da ovulação é o pico de LH do meio do ciclo, o qual é precedido por aumento acelerado do nível de estradiol. Sabidamente, o folículo pré-ovulatório produz, com a síntese crescente de estradiol, seu próprio estímulo ovulatório. O pico de estradiol estimula o pico de LH e,

consequentemente, a ovulação. A concentração e o tempo de duração da elevação do estradiol são determinantes para a liberação do LH. Para tanto, a concentração de estradiol deve ser maior do que 200 pg/ml, que deve persistir por aproximadamente 50 horas. A ovulação ocorre aproximadamente 32 a 36 horas após o início da elevação dos níveis de LH e cerca de 10 a 12 horas após seu pico máximo. O pico de LH tem a duração aproximada de 48 a 50 horas. Assim, em um ciclo menstrual normal, o pico de LH é desencadeado pelo retrocontrole positivo do estradiol sobre as gonadotrofinas. Resposta: letra A.



32 COMENTÁRIO Questão recorrente nas provas de residência médica. Vamos avaliar cada uma das alternativas para chegar à resposta da questão: Letra A: incorreta, pois a hiperprolactinemia não cursa com sinais de hiperandrogenismo (hirsutismo), obesidade e acantose *nigricans* embora possa cursar com irregularidade menstrual. Letra B: incorreta, pois na doença de Cushing teríamos outros achados da síndrome como fácies em lua cheia, hipertensão e estrias violáceas, entre outros. Letra C: incorreta, pois embora a forma não clássica da

hiperplasia adrenal congênita (tardia) seja um diagnóstico diferencial da SOP na medida em que pode se manifestar com um quadro semelhante de irregularidade menstrual (oligomenorreia), hirsutismo, acne, mas é bem mais infrequente, cursa com níveis elevados de 17-OH progesterona que não são mencionados no enunciado. Letra D: correta, pois o quadro clínico do enunciado é clássico de SOP. Letra E: incorreta, pois o tumor ovariano produtor de androgênio geralmente cursa com sinais de virilização, os quais não são citados no enunciado. Resposta: letra D.



33 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual dos progestogênios é considerado menos trombogênico. Os progestogênios são esteroides que podem ser sintéticos ou naturais. São classificados de acordo com sua origem em derivados da progesterona (17-hidroxiprogesterona), da testosterona (19-nortestosterona) ou da espironolactona (17-alfa-espironolactona). Ainda quanto à origem, os derivados da testosterona, ou melhor, da 19-nortestosterona são subdivididos em estranhos (18 carbonos) e gonanos (17 carbonos). Os derivados da progesterona, ou melhor, da 17-hidroxiprogesterona se subdividem em pregnanos (21 carbonos). E, por fim, um progestogênio mais recente é a drospirenona, um análogo da espironolactona. As progestinas, além de subdivididas quanto à origem, como esmiuçado anteriormente, também são qualificadas em gerações. Os progestogênios de primeira geração, comercializados desde a década de 1960, são derivados da testosterona e da progesterona. Os oriundos da testosterona (19-nortestosterona) são

denominados de estranhos e seus representantes são a noretisterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, linestrenol e etinodiol. As progestinas de segunda geração, derivadas da 19-nortestosterona (gonanos), são o norgestrel e o levonorgestrel. A partir do levonorgestrel, vieram os chamados progestogênios de terceira geração, desogestrel, norgestimato e gestodeno. A progestina de quarta e última geração, até o momento, deriva da espironolactona (17-alfa-espironolactona), a qual tem ação antiandrogênica e antiminerlocorticoide, apresentando leve efeito diurético. Os derivados da progesterona (17-alfa-hidroxiprogesterona), denominados de pregnanos, não possuem classificação de geração e incluem o acetato de medroxiprogesterona, o acetato de megestrol, o acetato de ciproterona e o acetato de clormadinona. De acordo com a literatura, o progestogênio com menor efeito trombogênico é o levonorgestrel, o qual representa uma progestina de segunda geração. Resposta: letra D.



34 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a alternativa CORRETA em relação à síndrome dos ovários policísticos: Letra A: incorreta, pois a SOP aumenta ambos os riscos. Como a SOP faz parte da síndrome metabólica, ela aumenta o risco cardiovascular. Quanto ao risco de sangramento uterino disfuncional, também há aumento devido aos ciclos anovulatórios. Letra B: correta, pois o quadro clínico clássico da SOP é constituído de irregularidade menstrual (oligo/amenorreia) pela anovulação

crônica e hiperandrogenismo. Letra C: incorreta, pois embora descreva corretamente os critérios de Rotterdam, o diagnóstico de SOP só requer a presença de dois dos três critérios citados. Letra D: incorreta, pois a obesidade e a resistência insulínica podem justificar o tratamento da SOP, mesmo que a paciente não tenha queixas. Letra E: incorreta, pois a elevação da testosterona total sérica é um sinal laboratorial de hiperandrogenismo, importante para o diagnóstico da doença. Resposta: letra B.



35 COMENTÁRIO A questão descreve uma paciente de 38 anos com amenorreia secundária, e apenas com este dado, já podemos excluir as letras B, C e D, pois são causas de amenorreia primária. A síndrome de Savage (letra B) é rara e determinada pela resistência dos receptores ovarianos à ação das gonadotrofinas. Uma vez que não ocorre produção ovariana adequada, não há *feedback* negativo produzido pelos produtos de síntese ovariana. Por este motivo, as gonadotrofinas estão aumentadas. Na disgenesia ovariana (letra C), não há funcionamento gonadal normal em uma paciente com ovários em fita, e a principal das disgenesias gonádicas é a síndrome de Turner. Já na síndrome de Kallmann (letra D), temos uma causa de amenorreia central, na qual há uma falha de migração das células neuronais olfatórias e das células produtoras de GnRH do epitélio basal da placa cribiforme do nariz até a área pré-óptica e hipotalâmica durante a

embriogênese. Ficamos, então, entre as letras A e E para responder à questão. A síndrome de Asherman (letra E) é decorrente de sinéquias uterinas após processo infeccioso ou múltiplas curetagens, podendo ser uma causa de amenorreia secundária, mas com FSH normal. Logo, a letra E é incorreta. Sobrou a letra A. Percebam: além do fato de a paciente apresentar amenorreia secundária, a questão refere que o FSH e o LH estão aumentados, e o estrogênio está baixo, o que sugere uma falência ovariana precoce. Este diagnóstico é definido quando há falência ovariana antes dos 40 anos, sendo determinada pela aceleração do processo de destruição folicular, que acarreta ovários hipotróficos com folículos escassos. Geralmente, aparecem sintomas climatéricos, como fogachos e ressecamento vaginal. Assim, a insuficiência ovariana precoce responde adequadamente a questão. Resposta: letra A.



36 COMENTÁRIO A questão aborda hirsutismo e hiperandrogenismo. Vamos analisar cada alternativa para chegar à resposta **INCORRETA**, como solicita o enunciado. Letra A: CORRETA, pois a maior parte da testosterona circulante é proveniente de conversão periférica da androstenediona. Letra B: CORRETA, pois a suprarrenal é a principal produtora de S-DHEA e DHEA. Letra C: CORRETA, pois a testosterona é transformada em di-hidrotestosterona por ação da 5-alfarredutase. Letra

D: CORRETA, pois o mecanismo de ação primário é a inibição competitiva da testosterona e da DHT em nível dos receptores androgênicos e a inibição da 5-alfarredutase. Letra E: INCORRETA, pois a obesidade aumenta a aromatização periférica de androgênios em estrogênios (estrone) e inibe a síntese hepática de SHBG (proteína carreadora de hormônios sexuais), o que resulta em redução da SHBG e aumento da fração livre de estradiol e testosterona. Resposta: letra E.



37 COMENTÁRIO O folículo primordial é o primeiro estágio do desenvolvimento folicular. Durante a vida fetal, em torno da 20ª semana de gestação, existem aproximadamente sete milhões de folículos primordiais. Ao nascimento, eles se restringem a cerca de 500.000-1.000.000 de folículos primordiais. Até a puberdade, este número cai para 400.000. Analisando, então, as afirmativas da questão: ASSERTIVA I: INCORRETA, pois a mulher não produz novos folículos primordiais após o nascimento. ASSERTIVA II: CORRETA, pois cada folículo primordial

contém um oócito “paralisado” na prófase I da divisão meiótica, até que a vida reprodutiva (ovulação) se inicie. ASSERTIVA III: INCORRETA, pois a cada ciclo cerca de 1000 folículos são recrutados para apenas um ser o folículo dominante. Todos os demais sofrem atresia, reduzindo cada vez mais o número de folículos remanescentes. ASSERTIVA IV: CORRETA, com base nas explicações prestadas na análise da assertiva III, vale lembrar que durante a vida reprodutiva apenas 400 a 500 oócitos serão ovulados. Resposta: letra C (assertivas II e IV corretas).



38 COMENTÁRIO A questão deseja saber quais são os métodos anticoncepcionais que podem ser prescritos para uma mulher de 36 anos, nuligesta, portadora de enxaqueca sem aura, que faz uso de topiramato para controle das crises, de acordo com as orientações dos critérios de elegibilidade para uso de métodos anticoncepcionais da Organização Mundial de Saúde (OMS). Vamos analisar cada uma delas para chegar à resposta da questão: Letra A: incorreta, pois a pílula com progestogênio em usuária de topiramato é uma condição considerada categoria 3 dos critérios de elegibilidade da OMS, ou seja, uma situação na qual os riscos decorrentes do uso, em geral, superam os benefícios. Assim, em linhas gerais, o uso deste método em pacientes com esta história é considerado uma contraindicação relativa. Letras B e D: incorretas, pois para pacientes com enxaqueca sem aura com 35 anos ou mais, o início de método contraceptivo contendo estrogênio é enquadrado como categoria 3. Além

disso, a paciente faz uso de topiramato, um anticonvulsivante, também considerado categoria 3 para o uso de contraceptivos contendo estrogênio. Letra C: correta, pois métodos como implante, injetável trimestral e Sistema Intrauterino (SIU) liberador de levonorgestrel, os quais são compostos apenas por progestogênios, são classificados como categoria 1, independentemente da idade. Por fim, para fins de bagagem teórica para as provas de residência médica, vale a pena sedimentar: 1º) Nas pacientes em uso de anticonvulsivantes, nenhum método que contenha estrogênio e nem a pílula só de progesterona podem ser empregados, pois esta é uma condição classificada como categoria 3 da OMS, isto é, nesta situação, estes métodos devem ser a última escolha. 2º) O DIU de cobre também seria alternativa contraceptiva para essa paciente, pois é classificado como categoria 1 tanto para pacientes com enxaqueca quanto para as usuárias de anticonvulsivantes. Resposta: Letra C.



39 COMENTÁRIO Temos uma paciente de 14 anos de idade que chega para o atendimento com queixa de ainda não ter menstruado. Convém lembrar que a definição de amenorreia primária obedece a um critério cronológico, a saber: ausência de menstruação aos 14 anos associada à falha no desenvolvimento sexual (ausência de características sexuais secundárias) ou ausência de menstruação aos 16 anos, mesmo com desenvolvimento sexual normal. Ao exame físico, percebe-se que a adolescente possui desenvolvimento de mamas e pelos normais (M4 e P4 de Tanner), ou seja, há desenvolvimento de caracteres sexuais secundários. Isto permite concluir que há estímulo estrogê-

nico nesta adolescente. Como a menstruação é o último dos eventos fisiológicos do desenvolvimento sexual, ela provavelmente acontecerá nos próximos meses. Conforme citado anteriormente, só poderíamos considerar uma amenorreia primária em uma paciente com caracteres sexuais secundários com idade cronológica de 16 anos. A investigação se iniciaria imediatamente, caso ela não tivesse qualquer desenvolvimento sexual secundário (M1 e P1 de Tanner). Por fim, pelos motivos explicados anteriormente, não há necessidade de realização de qualquer exame subsidiário neste momento. Apenas a orientação de que ela deve menstruar logo. Resposta: letra A.



40 COMENTÁRIO As duas principais hipóteses diagnósticas que devem ser aventadas com o quadro clínico apresentado são a síndrome de Asherman e a síndrome de Sheehan. A síndrome de Asherman é caracterizada pela presença de sinéquias intrauterinas decorrentes de agressão endometrial prévia, geralmente por curetagens uterinas excessivas e processos inflamatórios. Essas aderências levam à fibrose endometrial e conseqüente amenorreia de causa anatômica e, portanto, esta paciente apresentará dosagens hormonais normais, tanto de Gonadotrofinas quanto de hormônios ovarianos (GND e de E2 normais). A síndrome de Sheehan é causada pelo infarto da glândula hipofisária decorrente de uma hemorragia uterina importante no

período do parto. Na gravidez, a hipófise aumenta de tamanho e há duplicação do seu volume por hiperplasia e hipertrofia dos lactotrofos. A hemorragia uterina grave pós-parto, assim como a descrita pela paciente da questão, pode levar a um choque hipovolêmico, com redução do fluxo sanguíneo e necrose da hipófise. O resultado é um hipogonadismo hipogonadotrófico (níveis de gonadotrofinas baixos), e, até mesmo, um quadro de pan-hipopituitarismo. Uma vez que não há estímulo ovariano, os produtos ovarianos também estarão baixos (GND e de E2 baixos). Portanto, a opção C traduz os resultados hormonais da síndrome de Asherman e da síndrome de Sheehan, respectivamente, sendo o gabarito da questão. Gabarito: letra C.



41 COMENTÁRIO A questão trata de uma paciente de 20 anos com história de coito desprotegido há 50 horas, ciclos menstruais irregulares, que nega outra relação sexual desde a última menstruação e deseja saber qual das alternativas apresenta a orientação CORRETA quanto à anticoncepção de emergência. Vamos analisar cada uma delas para chegar à resposta da questão: Letra A: incorreta, pois a Anticoncepção de Emergência (AE) deve ser iniciada, no máximo, em 72 horas da relação sexual e, excepcionalmente, até 120 horas após o intercurso desprotegido. Portanto, estaria perfeitamente indicada. Letra B: incorreta, pois a irregularidade menstrual não descarta a possibilidade de a paciente ter ovulado em algum momento. Letra C: incorreta, pois o objetivo da AE é prevenir a gravidez

inoportuna ou indesejada após relação sexual que, por alguma razão, foi desprotegida. Entre as principais indicações de AE, está a relação sexual sem uso de método anticonceptivo, situação na qual a paciente do enunciado se inclui. De fato, estaria indicado o início de um método contraceptivo de alta eficácia no próximo ciclo menstrual, com o objetivo de evitar gestações futuras não programadas e de diminuir o uso de anticoncepção de emergência. Letra D: correta, pois descreve o objetivo da AE. Pelos motivos expostos, apenas a letra D é correta. Cabe salientar que entre as opções de AE, recomenda-se, como primeira escolha, o uso de progestogênio puro, ou seja, o método de levonorgestrel preferencialmente com 0,75 mg/comprimido, 2 comprimidos, VO, dose única. Resposta: letra D.



42 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual das alternativas corresponde a uma situação clínica em que o DIU de cobre pode ser indicado como primeira opção contraceptiva. Vamos analisar cada uma delas, seguindo as orientações dos critérios de elegibilidade para uso de métodos anticoncepcionais da Organização Mundial de Saúde (OMS): Letra A: incorreta, pois alterações anatômicas que distorcem a cavidade uterina, como miomas submucosos, são consideradas categoria 4 para uso de DIU de cobre, ou seja, o método não deve ser usado, pois apresenta risco inaceitável. Letra B: incorreta, pois embora o DIU de cobre para múltiparas seja uma condição classificada como categoria 1 da OMS, na qual o método pode ser usado sem restrições, ele não promove a diminuição do sangramento uterino. Pelo contrário, o aumento da intensidade do fluxo menstrual é um efeito colateral comum com o uso deste método. Letra C: correta, pois de acordo com a OMS, jovens nuligestas são conside-

radas categoria 2 para uso do DIU de cobre, ou seja, o método pode ser usado com restrições, as vantagens superam os riscos, mas o acompanhamento médico deve ser mais frequente. Apesar de ser considerado categoria 2, o DIU de cobre é considerado método de anticoncepção de primeira linha e pode ser usado em nuligestas sem maiores repercussões. Letra D: incorreta, pois o uso de DIU de cobre para casos de sangramento transvaginal inexplicado ou estrutural, é considerado categoria 4, isto é, esta é uma condição enquadrada como uma contraindicação absoluta. Letra E: incorreta, pois em pacientes com discrasia sanguínea, o método é considerado categoria 3, ou seja, os riscos decorrentes do uso superam os benefícios. Logo, o método deve ser a última escolha. Como todas as alternativas, com exceção da letra C, apresentam condições consideradas categoria 3 ou 4, definitivamente não podem ser utilizadas como primeira opção para anticoncepção. Resposta: letra C.



43 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual das alternativas apresenta os efeitos benéficos secundários das pílulas combinadas ou Anticoncepcionais Combinados Orais (ACO). Vamos a elas: Letra A: incorreta, pois embora o uso de contraceptivos orais combinados seja um fator protetor à carcinogênese ovariana, reduzindo os riscos em aproximadamente 50%, sendo, inclusive, o único modo de quimioprevenção documentado para tumores ovarianos, são necessários estudos adicionais para desvendar qual é a real participação destes medicamentos na etiopatogenia do câncer de colo uterino. Alguns autores propuseram que o uso de contraceptivos orais poderia aumentar a incidência de anormalidades glandulares cervicais. No entanto, essa hipótese não apresentou suporte consistente das fontes bibliográficas. Letra B: incorreta, pois, até o momento, as evidências sobre o aumento de risco de câncer de mama com o uso de contraceptivos orais são conflitantes, mas o uso da pílula combinada definitivamente não é um fator protetor. Em contrapartida, o uso de ACO promove melhora da acne. Letra C: correta, pois o uso de pílulas combinadas reduz a incidência de câncer do cólon e reto em até 40% das pacientes que utilizam os ACO por um longo período

e também previnem a Doença Inflamatória Pélvica (DIP) pela alteração que promove no muco cervical, dificultando a ascensão de micro-organismos, fator primordial para a ocorrência da DIP. Vale salientar que apesar de as usuárias poderem ter uma menor percepção sobre a necessidade do uso de preservativos e ficarem mais expostas ao risco de adquirir uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST), como uma cervicite por clamídia, os livros de ginecologia colocam os contraceptivos orais como protetores de DIP, reduzindo a incidência em até 50%. Letra D: incorreta, pois o comportamento sexual das usuárias de pílulas, ao não utilizarem preservativos rotineiramente, as expõem mais às IST e, consequentemente, à infecção pelo papilomavírus humano. Por outro lado, o uso de ACO diminui a produção adrenal e ovariana de androgênios e o crescimento de pelos em quase dois terços das pacientes hirsutas e, consequentemente, trata o hirsutismo. Letra E: incorreta, pois enxaqueca é um dos efeitos colaterais das pílulas combinadas. Quando acompanhada de aura, é uma condição classificada como categoria 4 da OMS, ou seja, representa uma contraindicação absoluta ao uso dos anticoncepcionais orais combinados. Resposta: letra C.



44 COMENTÁRIO A trombose venosa profunda atual ou prévia são situações categoria 4 para o uso de anticoncepção combinada. Portanto, a opção B está incorreta. Além disso, o tabagismo em pacientes com mais de 35 anos também é considerado uma categoria 4 para uso de anticoncepção combinada. Não existe contraindicação absoluta para uma nova gestação para esta paciente por conta da história de trombose prévia. Letra A incorreta. A resposta da questão é a letra D, o

que automaticamente torna a letra C incorreta. Segundo a OMS (2009 e 2015), o uso de anticoncepcionais contendo apenas progesterona e o DIU de levonorgestrel são considerados categoria 1 (uso sem restrições) para pacientes com mais de 35 anos, tabagistas de menos de 15 cigarros por dia e categoria 2 (benefícios superam riscos) para pacientes com história de TVP. Dismenorreia, mesmo grave, não é contraindicação a nenhum método anticoncepcional. Gabarito: letra D.



45 COMENTÁRIO Estamos diante de um caso de amenorreia secundária e a investigação sempre começa com o beta-hCG para afastar gravidez, como foi colocado no enunciado. Após afastar gestação, a etapa subsequente corresponde à dosagem de prolactina e do hormônio tireotrófico (TSH), explicada pelo baixo custo e simplicidade. Os valores séricos elevados desses hormônios direcionam a investigação para as causas de hipotireoidismo primário e/ou hiperprolactinemia. O teste da progesterona avalia o

status estrogênico e a patência do trato genital de saída, mas só deve ser solicitado após a avaliação da prolactina e do TSH. Um teste positivo indica ciclos anovulatórios e não confirma falência ovariana precoce. A dosagem do FSH deve ser solicitada para as pacientes em que se evidencia sangramento após o teste do estrogênio, mas não houve sangramento após o teste da progesterona. O LH não faz parte dos exames laboratoriais solicitados para a investigação de amenorreia secundária. Resposta: letra A.



46 COMENTÁRIO A questão aborda a regulação hormonal e algumas síndromes associadas à amenorreia. Ela deseja saber qual é a alternativa correta em relação às anormalidades clínicas do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Vamos avaliar cada uma das alternativas para chegar à resposta da questão: Letra A: INCORRETA, pois situações de estresse, anorexia e exercícios extenuantes são causas de hipogonadismo hipogonadotrófico de causa hipotalâmica, e não hipergonadotrófico como diz a alternativa A. Letra B: INCORRETA, pois a síndrome de Kallmann é uma neuropatia determinante de amenorreia hipotalâmica. Ela realmente corresponde a um distúrbio congênito caracterizado por anosmia. Entre-

tanto, ocorre hipogonadismo hipogonadotrófico. A causa desta síndrome é uma falha na migração das células neuronais olfatórias e das células produtoras de GnRH (derivadas dos placoides olfativos) do epitélio nasal da placa cribiforme do nariz até a área pré-óptica e hipotalâmica durante a embriogênese. Letra C: INCORRETA, pois a síndrome de Sheehan é um hipopituitarismo que ocorre devido à necrose hipofisária. Entretanto, a causa não é herpética, mas sim hemorrágica e decorre de hemorragias com instabilidade hemodinâmica no parto. Letra D: CORRETA, pois a disgenesia gonadal é realmente a causa mais frequente de hipogonadismo hipergonadotrófico prematuro. Resposta: letra D.



47 COMENTÁRIO O enunciado apresenta uma paciente de 22 anos, menarca aos 13 anos, com história de amenorreia secundária, hirsutismo, ganho de peso e deseja saber o que é necessário para caracterizar a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Vamos analisar cada uma das alternativas para chegar à resposta da questão: Letra A: incorreta, pois a dosagem sérica de insulina não faz parte dos critérios diagnósticos de SOP. Letra B: incorreta, pois a presença de ovários policísticos à ultrassonografia, com 12 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano aumentado (maior que 10 cm³) representa apenas um dos critérios diagnósticos de Rotterdam na SOP, lembrando que bastam dois dos três para confirmar esta hipótese diag-

nóstica. Logo, sua ausência não descarta a SOP. Letra C: incorreta, pois a dosagem sérica da testosterona não é imprescindível, pois os critérios diagnósticos da SOP admitem também a presença apenas de sinais de hiperandrogenismo clínico, como o hirsutismo. Letra D: correta, pois o diagnóstico de SOP é de exclusão. Assim, devem ser afastadas outras causas de oligomenorreia e hiperandrogenismo, como síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita ou tumores produtores de androgênios. Letra E: incorreta, pois a história de amenorreia (oligo/amenorreia) e hirsutismo (sinal de hiperandrogenismo clínico) constitui dois dos três critérios de Rotterdam e, conseqüentemente, é possível enquadrar esta paciente como portadora de SOP, após exclusão de outras causas. Resposta: letra D.



48 COMENTÁRIO A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum da mulher, sendo identificada em até 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva. O quadro clínico clássico é de ciclos menstruais irregulares, hiperandrogenismo, resistência insulínica e obesidade em grande parte das pacientes. A paciente em questão apresenta clínica de ciclos irregulares, os quais são sinais de oligo ou anovulação; e acne e hirsutismo que são sinais clínicos de hiperandrogenismo.

Segundo o Consenso de Rotterdam, o diagnóstico de SOP pode ser feito na presença de 2 dos 3 critérios que sedimentaremos aqui: (1) Oligo ou anovulação; (2) Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo; (3) Ovários policísticos à ultrassonografia. Desse modo, a paciente “fecha” os critérios diagnósticos para SOP, pois apresenta 2 dos 3 critérios de Rotterdam. Assim, esta é a principal hipótese diagnóstica para a paciente em questão. Resposta: letra A.



49 COMENTÁRIO A questão pede a afirmativa incorreta sobre contraceptivos. Caso a paciente se esqueça de tomar uma pílula, ela deve tomar esta pílula imediatamente ao lembrar, tomar a pílula seguinte no horário regular e o restante das pílulas regularmente. Não há necessidade de precaução adicional. A letra A está incorreta. O principal mecanismo de ação dos contraceptivos combinados é o bloqueio das gonadotrofinas impedindo a ovulação. A letra B está correta. Alguns antibióticos, como a rifampicina, e distúrbios absorptivos podem diminuir a eficácia dos ACOs combinados. A letra C está correta. Recomenda-se a suspensão da medicação antes da realização de cirurgias de grande

porte ou com imobilização prolongada. O período de suspensão varia na literatura, mas não é possível afirmar que 4 semanas estaria errado. A letra D pode ser considerada correta. Quase todas as situações mencionadas na letra E (antecedente de trombose venosa, enxaqueca grave/focal, câncer de mama e gravidez) são contraindicações absolutas ao uso de contraceptivos combinados (categoria 4 da OMS), exceto o câncer de endométrio. Este tipo de câncer é classificado como categoria 1 pela OMS para o uso de contraceptivos combinados e não há restrição ao seu uso. Desta forma, a letra E está incorreta e a questão apresenta duas afirmativas incorretas. A banca manteve o gabarito como letra A.



50 COMENTÁRIO Questão “decoreba” sobre o desenvolvimento folicular. Uma vez iniciado o crescimento de um folículo, ele não estaciona, ou seja, ele continua até que ocorra ovulação ou atresia. Da coorte de folículos que inicia o crescimento, normalmente apenas um será selecionado para ser dominante e atingir a ovulação e, uma vez determinada esta dominância, os outros irão entrar em atresia. O período de tempo transcorrido entre o estado de um folículo primário até o pré-ovulatório é de

85 dias. A maior parte deste tempo independe da ação de gonadotrofinas, já que o bloqueio de gonadotrofinas ou a injeção de gonadotrofinas exógenas não altera o número de folículos que iniciam o crescimento. A partir de um determinado momento, a presença de FSH se torna essencial para que aquela coorte de folículos recrutada continue em crescimento e o folículo selecionado para ser o dominante atinja a ovulação. Na ausência dos níveis necessários de FSH, toda coorte está fadada à apoptose. Resposta: letra E.



51 COMENTÁRIO A paciente de 34 anos apresenta um quadro de amenorreia secundária. A questão vacila na investigação, pois sempre devemos começar uma pesquisa para amenorreia secundária descartando gravidez, mesmo que a paciente utilize métodos contraceptivos regularmente. Considerando que ela não está grávida, o segundo passo da investigação também está normal, que é o TSH e a prolactina. O que nos chama atenção no caso é que ela possui biotipo magro e pratica corrida 6 vezes por semana. Isto sugere uma amenorreia de causa hipotalâmica, que pode ser encontrada em

pacientes com distúrbios psicológicos com perda de peso excessivo em um curto intervalo, e também em mulheres que praticam exercício físico de alta intensidade. O FSH pode estar normal ou baixo, conforme descrito no enunciado. Na falência ovariana precoce e na disgenesia gonadal teríamos um FSH elevado para compensar a ausência de resposta ovariana, e na síndrome dos ovários policísticos teríamos ciclos anovulatórios associados a sinais clínicos de hiperandrogenismo geralmente em pacientes obesas com resistência insulínica, dados que não estão presentes no caso. Resposta: letra A.



52 COMENTÁRIO Segundo os critérios de elegibilidade para uso de contraceptivos da OMS (2009 e 2015), o uso de contraceptivos orais combinados nos primeiros 21 dias pós-parto na paciente que não está amamentando é classe 3 (contraindicado) devido ao risco de trombose. História prévia de TVP é classe 2 (pode ser utilizado) tanto para progesterona oral quanto

para progesterona injetável. Presença de neoplasia intraepitelial cervical tipo II é classe 2 para o uso de anticoncepcionais combinados (pode ser utilizado). Por fim, história familiar de câncer de mama para anticoncepcionais hormonais (combinados ou apenas de progesterona) é classe 1, segundo a OMS e, portanto, pode ser utilizado. Gabarito: letra D.



53 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a alternativa **CORRETA** em relação à anticoncepção na adolescência. Vamos analisar cada uma delas para chegar à resposta da questão: Letra A: INCORRETA, pois os DIUs não são contraindicados em adolescentes e podem ser indicados em nulíparas, já que esta é uma condição enquadrada na categoria 2 dos critérios de elegibilidade da OMS. Letra B: INCORRETA, pois o método de levonorgestrel é o mais eficaz, não apresenta as contraindicações típicas dos estrógenos e produz menos efeitos colaterais que o método de Yuzpe. Segundo a OMS, o método de Yuzpe apresenta taxas de falha de 2% entre 0 e 24h, de 4,1% entre 25 e 48h e 4,7% entre 49 e 72h. Para os mesmos períodos de tempo, as taxas de falha do levonorgestrel são menores: 0,4%, 1,2% e 2,7%, respectivamente. Letra C: CORRETA, pois

os implantes de progesterona constituem um método muito eficaz, com uma das mais baixas taxas de falha, com índice de Pearl de 0,05. Uma formulação recente, é o Implanon®, constituído de 60 mg de etonogestrel, que pode ser utilizado por adolescentes e deve ser inserido sob a pele do braço não dominante e permanece por 3 anos. Letra D: INCORRETA, pois o início do uso de ACO em adolescentes com enxaqueca sem aura é considerado categoria 2, ou seja, o método pode ser utilizado, visto que as vantagens superam os riscos. Logo, não é contraindicação. Paciente com hepatite crônica compensada também não é contraindicação ao uso de ACO. Esta é uma condição enquadrada como categoria 1 dos critérios de elegibilidade da OMS. Logo, a única alternativa correta é a letra C e, por esta razão, é a resposta da questão.



54 COMENTÁRIO Questão que apresenta a investigação de uma paciente de 32 anos com quadro de amenorreia secundária com teste da progesterona e teste do estrogênio com progesterona. O teste da progesterona foi realizado utilizando-se o acetato de medroxiprogesterona 10 mg, sem ocorrer sangramento vaginal ao seu término. O sangramento deve ocorrer caso a paciente apresente secreção estrogênica adequada para haver proliferação endometrial e sangramento por supressão após suspensão da medicação. Como o teste da progesterona foi negativo, foi realizado o teste com estrogênio e progesterona, com sangramento vaginal após. Esses resultados indicam sangramento por supressão e falência ovariana precoce (letra C), pois não há produção suficiente de estrogênio para ocorrer proliferação endometrial e sangramento menstrual. As demais alternativas são incorretas. A gestação inicial (letra A) sempre deve ser excluída em casos de amenorreia secundária nas pacientes na menacme.

Entretanto, por definição, o termo amenorreia secundária define a ausência de menstruação por no mínimo três ciclos consecutivos em mulheres com ciclos menstruais regulares prévios durante a menacme ou ausência de menstruação por seis meses em mulheres com ciclos irregulares. Portanto, com base no conceito, em caso de gestação, a paciente já apresentaria uma idade gestacional mais avançada e não inicial. A síndrome de Asherman (letra B) apresenta teste do estrogênio e da progesterona negativo, pois há sinéquias intrauterinas e, portanto, obstrução ao trato de saída. Na Síndrome dos Ovários Policísticos (letra D), há sangramento após o teste da progesterona. O sangramento de supressão dois a sete dias após o término do esquema, permite concluir que o estrogênio endógeno ocasionou a proliferação endometrial e o trajeto de saída está pérvio. Assim, na SOP, o teste da progesterona é positivo, pois há anovulação e estrogênio endógeno e, portanto, há resposta endometrial satisfatória. Resposta: letra C.



55 COMENTÁRIO Toda paciente em idade reprodutiva com atraso menstrual deve realizar na abordagem inicial dosagem de beta-hCG para excluir gestação. No caso, como a paciente apresenta galactorreia e amenorreia, deve-se prosseguir a investigação da suspeita de hiperprolactinemia. A causa mais comum de hiperprolactinemia é o uso de fármacos, seguida dos adenomas produtores de prolactina. Outras causas seriam gestação, estresse, hipotireoidismo etc. A secreção exagerada de prolactina pelos tumores hipofisários

funcionantes determina galactorreia por estimulação do tecido mamário e amenorreia por inibição do GnRH. Assim, na investigação inicial desta paciente, além da dosagem do beta-hCG estaria indicada a dosagem da prolactina, do TSH (para excluir hipotireoidismo) e investigação do uso de medicações. A ressonância magnética de sela túrcica não faz parte da investigação inicial, e deve ser realizada se comprovada a hiperprolactinemia e excluída as outras causas, suspeitando-se, então, dos tumores hipofisários. Resposta: letra E.



56 COMENTÁRIO A questão nos apresenta uma paciente com amenorreia primária, caracteres sexuais secundários (inclusive com pilificação normal), FSH e LH normais (eugonadismo), genitália externa normal, porém sem avaliação da genitália interna (não há relato de exame especular ou toque vaginal para avaliar a presença do útero, uma vez que a paciente é virgem). O enunciado foi claro ao informar que a paciente nunca teve relações sexuais, excluindo a possibilidade de gestação. Como não há exame pélvico, devemos realizar uma ultrassonografia pélvica para avaliar a genitália interna e confirmar a possibilidade de uma síndrome de Rokitansky. Nesta, pacientes 46 XX apresentam

frequentemente a agenesia de útero, trompas e dois terços superiores da vagina, porém com ovários normais e funcionantes, o que permite o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e genitália externa feminina. Dosagens de estradiol e progesterona não fazem parte da rotina de investigação da amenorreia. Tomografia computadorizada do SNC estaria indicada para avaliação da sela túrcica, quando suspeitado de prolactinoma, o qual se associa a níveis baixos de FSH e LH, além de galactorreia e, ocasionalmente, alterações visuais. Testosterona livre poderia ser útil em outros diagnósticos, como síndrome dos ovários policísticos e, até mesmo, síndrome de Morris. Resposta: letra A.



57 COMENTÁRIO Questão sobre a teoria das duas células, duas gonadotrofinas. Esta teoria afirma que há uma subdivisão e uma atividade de síntese de hormônios esteroides em compartimentos no folículo em desenvolvimento. Vamos aproveitá-la para recapitularmos alguns aspectos importantes sobre o assunto. A interação entre os compartimentos da granulosa e da teca, com a consequente produção de estrogênios, torna-se totalmente funcionante com o desenvolvimento antral tardio. Em resposta ao LH, as células da teca são estimuladas a produzir androgênios (androstenediona e testosterona). Os androgênios são produzidos na teca a partir do colesterol, cuja entrada na célula é mediada pelo LH. Como a granulosa não produz andro-

gênios, estes são transportados até elas e utilizados como substratos na produção de estrona e estradiol, através da aromatização induzida pelo FSH. Analisando as alternativas: Letra A: INCORRETA, pois o estradiol é produzido apenas nas células da granulosa. Letra B: INCORRETA, pois o LH se liga aos receptores de membrana, e não intranucleares. Letra C: INCORRETA, pois o processo de aromatização é aquele que transforma os androgênios em estrogênios e ocorre nas células da granulosa. Letra D: CORRETA, pois o FSH se liga a um receptor de membrana presente na célula da granulosa. Letra E: INCORRETA, pois o colesterol é o precursor para a formação de androgênios (androstenediona e testosterona) nas células tecais. Resposta: letra D.



58 COMENTÁRIO Os Anticoncepcionais Orais Combinados (ACOs) apresentam vários benefícios, como: regularização dos ciclos menstruais, alívio da Tensão Pré-Menstrual (TPM), diminuição do fluxo e da dismenorreia, melhora do hirsutismo, redução do risco de neoplasia de ovário e endométrio, regressão de cistos funcionais ovarianos e melhora das doenças benignas da mama. Os ACOs, portanto, têm como benefícios todos os

dispostos nas alternativas da questão, exceto a alternativa C, que contém uma contraindicação absoluta ao uso de métodos hormonais combinados – a enxaqueca com aura. A enxaqueca com aura aumenta o risco de acidente vascular encefálico, sendo classificada como categoria 4 (uso proscrito) para utilização de ACO. Além disso, a estrogenoterapia pode agravar as crises de enxaqueca. Resposta: letra C.



59 COMENTÁRIO Questão que aborda dados contidos na lei 9263 de 12/01/1996 a respeito do planejamento familiar na Constituição Federal. Vamos lembrar brevemente aqui que a salpingotripsia bilateral (esterilização cirúrgica feminina) é permitida em pacientes maiores de 25 anos ou com pelo menos dois filhos vivos. Além disso, a laqueadura só é indicada no momento do parto em casos de comprovada necessidade, por cesarianas sucessivas anteriores, ou quando a mulher for portadora de doença de base e a exposição a segundo ato anestésico ou cirúrgico represente um risco maior para sua saúde. Depois disto, vamos analisar cuidadosamente as alternativas da questão para chegar à resposta:

Letra A: INCORRETA, pois o prazo mínimo é de 60 dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico. Letra B: CORRETA e é a resposta da questão. Letras C e E: INCORRETAS, pois a LT só deverá ser realizada durante o parto em casos de comprovada necessidade, por cesarianas sucessivas anteriores, ou quando a mulher for portadora de doença de base e a exposição a segundo ato anestésico ou cirúrgico represente risco maior para sua saúde. Letra D: INCORRETA, pois a esterilização cirúrgica somente será executada através de laqueadura tubária, vasectomia ou de outro método cientificamente aceito, sendo vedada através de histerectomia ou ooforectomia. Resposta: letra B.



60 COMENTÁRIO A questão quer saber qual das situações NÃO é uma contraindicação absoluta ao uso de Dispositivo Intrauterino (DIU), ou seja, qual delas não é classificada como categoria 4 pela OMS. A resposta é relativamente simples, mas a questão é muito vaga e abre margem para discussão. Segundo a OMS, tanto no manual de 2009 quanto no manual de 2015, a história de gestação ectópica anterior não é uma restrição para o uso do DIU, sendo classificada como categoria 1 (método pode ser utilizado em qualquer circunstância). Já o câncer

de endométrio, o câncer de colo, a doença inflamatória pélvica aguda e o sangramento vaginal não diagnosticado são classificados como categoria 4 para início do método e como categoria 2 (benefícios superam os riscos) para continuação do uso do DIU! Portanto, as letras A, B, D e E só seriam contraindicações absolutas para inserção do DIU, mas não haveria contraindicação ao seu uso caso estas situações fossem diagnosticadas enquanto a paciente já utilizava este método. A melhor resposta acabou sendo por eliminação. Resposta: letra C.



61 COMENTÁRIO A questão deseja saber quais são as assertivas que apresentam a informação correta sobre o mecanismo de ação dos anticoncepcionais hormonais orais. Os Anticoncepcionais Combinados Orais (ACO) promovem a anovulação através do bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise. Os ACO suprimem o LH e o FSH basais e diminuem a capacidade da hipófise de secretar gonadotrofinas quando estimulada pelo GnRH, além de possuírem ação hipotalâmica. Com isso, os folículos ovarianos não amadurecem, não produzem estrogênio e não ocorre o pico de LH no meio do ciclo, fundamental para a ovulação. O componente progestogênico suprime primariamente a

secreção de LH e, conseqüentemente, inibe o seu pico e evita a ovulação, o que torna a assertiva I correta. O componente estrogênico inibe principalmente a secreção de FSH, prevenindo o desenvolvimento do folículo dominante, o que torna a assertiva III correta. Além da atuação no eixo hipotálamo-hipófise, a pílula combinada apresenta outros mecanismos de ação, por ação preponderante do componente progestogênico da pílula: - o mucocervical fica mais espesso e hostil; - o endométrio não é receptivo ao ovo por diminuição na secreção glicogênica; - o transporte ovular nas tubas é alterado. Logo, as assertivas II e IV são incorretas. Resposta: letra C.



62 COMENTÁRIO A questão descreve uma paciente de 37 anos com ciclos menstruais irregulares há um ano, estando em amenorreia há 10 meses. O achado laboratorial de FSH aumentado indica um hipogonadismo hipergonadotrófico, característico de insuficiência ovariana primária (letra A). Nestes casos, há falência ovariana antes dos 40 anos e a paciente apresenta sintomas de hipoestrogenismo. Logo, esta é a principal hipótese diagnóstica para o caso. Na síndrome dos ovários policísticos, a avaliação

laboratorial das gonadotrofinas hipofisárias evidenciaria aumento do LH com FSH normal ou diminuído e, ainda, a clássica inversão da relação LH/FSH, o que descarta a letra B. O adenoma de hipófise pode produzir prolactina, mas não FSH, o que elimina a letra C. A síndrome de Sheehan apresentaria FSH e LH baixos, já que há uma destruição das células da hipófise pela hipovolemia pós-parto resultaria em um hipogonadismo hipogonadotrófico, o que exclui a letra D. Resposta: letra A.



63 COMENTÁRIO Temos na questão uma paciente com amenorreia secundária há 6 meses e baixa estatura, sem outras alterações no exame físico. Na investigação laboratorial, encontramos um FSH extremamente elevado, beta-hCG negativo e um endométrio fino, com espessura compatível ao de uma paciente na menopausa, demonstrando que ele não foi estimulado pelo estrogênio. Estamos diante de um hipogonadismo hipergonadotrófico por falência ovariana precoce, definida como falência ovariana antes dos 40 anos de idade. Este diagnóstico é feito a partir do FSH elevado, sendo que o estradiol ainda pode apresentar valores normais no início do quadro. A falência ovariana precoce pode ser resultante de irradiação pélvica, quimioterapia, processos infecciosos ou autoimunes, cirurgias, tumores,

resistência ovariana ou idiopática. Pacientes com menos de 25 anos de idade com hipogonadismo hipergonadotrófico, como no caso da questão, devem ser submetidas à avaliação do cariótipo, devido à elevada associação entre disgenesia gonadal com a síndrome de Turner e mosaicismos. Em relação à investigação de doenças autoimunes, uma das principais causas de falência ovariana precoce é ooforite autoimune, doença que está relacionada com lúpus eritematoso sistêmico, *miastenia gravis* e síndrome poliglandular autoimune tipos I e II. Portanto, justificaria investigar estas doenças na paciente do caso. Não há indicação de histeroscopia, ressonância de crânio (a prolactina é normal) e o teste da progesterona será negativo, já que o endométrio não sofreu ação adequada do estrogênio. Resposta: letra C.



64 COMENTÁRIO Questão clássica sobre Anticoncepção de Emergência (AE). Ela deseja saber qual das alternativas apresenta a orientação correta a ser dada pelo médico. AAE é um método anticonceptivo que visa prevenir a gestação inoportuna ou indesejada após a relação sexual que, por alguma razão, foi desprotegida. Neste contexto, vamos analisar cada uma das alternativas para chegar à resposta da questão: Letra A: incorreta, pois a AE não provoca sangramento imediato após seu uso e a ocorrência deste não é um pré-requisito para sua eficácia. Vale lembrar que a maioria das mulheres que usam a AE terá a menstruação seguinte dentro do período esperado, sem atrasos ou antecipações. Letra B: incorreta, pois a relação sexual na segunda fase do ciclo não torna o risco de gravidez mínimo. Quando a AE é administrada nesta fase do ciclo, depois de ocorrida a ovulação, ela modifica a viscosidade do mucocervical, tornando-o espesso e hostil, impedindo ou dificultando a movimentação e deslocamento dos espermatozoides desde o colo do útero até as trompas, em direção ao óvulo. Letra C: incorreta. O prazo para início da AE não

deve ser limitado ao período de 72 horas, ampliando seu uso até o 5º dia da relação sexual. No entanto, a eficácia da AE pode variar de forma importante em função do tempo entre a relação sexual e sua administração. Assim, entre o 4º e o 5º dia, seguramente a taxa de falha da AE é mais elevada. Letra D: incorreta, pois as contraindicações para o uso da AE em adolescentes são exatamente as mesmas estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde para o uso em mulheres adultas. Além disso, é importante salientar que o profissional de saúde que prescreve algum método anticonceptivo para a adolescente, incluindo a AE, não fere qualquer princípio ético ou legal. Ao contrário, os profissionais de saúde têm clara responsabilidade com a atenção à saúde sexual e reprodutiva de adolescentes. Letra E: correta, pois os dados sobre eficácia são absolutamente claros para que se afirme que a AE deva ser administrada tão rápido quanto possível e, idealmente, em dose única nas primeiras 72 horas que sucedem a relação sexual desprotegida, pois a taxa de falha é maior entre o 4º e 5º dias. Resposta: letra E.



65 COMENTÁRIO A questão descreve uma paciente que não consegue amamentar 60 dias pós-parto, pois “não tem leite”. A produção inadequada de leite no pós-parto é uma situação incomum e que merece ser investigada. Na história da paciente, percebemos que ela teve uma hemorragia importante no pós-parto, o que sugere o diagnóstico de síndrome de Sheehan. Esta síndrome consiste na necrose hipofisária (e não hipotalâmica), secundária à isquemia local em hemorragias com instabilidade hemodinâmica no parto. Clinicamente, se

expressa semanas a meses após o parto, como pan-hipopituitarismo ou apenas destruição de determinados setores. O setor gonadotrófico é o mais frequentemente acometido e resulta em amenorreia secundária associada à ausência de lactação, este último achado presente na questão. A síndrome de Swyer é a disgenesia gonadal em indivíduos 46 XY, em que a paciente apresenta infantilismo genital, ausência de caracteres secundários e gônadas em fita, sendo impossível gestar duas vezes. Resposta: letra B.



66 COMENTÁRIO Questão clássica sobre a fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Vamos analisar cada uma das alternativas para chegarmos à resposta da questão. Letra A - CORRETA, pois descreve exatamente os efeitos do microambiente androgênico ovariano, que é um ponto fundamental da fisiopatologia da SOP. Letra B - INCORRETA, pois não há inibição da secreção de LH e estímulo na secreção de FSH. Ocorre exatamente o contrário. Na SOP ocorre um aumento da sensibilidade hipofisária ao GnRH, que leva a um aumento na frequência e na amplitude dos pulsos de LH. A hipersecreção de LH resulta na hiperplasia do estroma ovariano e das células da teca, com produção aumentada de testosterona e androstenediona. Estes esteroides são também convertidos em estrogênio pela ação das aromatases, que explica o hiperestrogenismo presente nestas pacientes. Por esta mesma razão, há uma supressão nos níveis de FSH, que não estimularão

adequadamente o crescimento de novos folículos no ovário. Letra C - INCORRETA, pois o LH estimula as células da teca interna, e não da teca externa, a produzirem androgênios (androstenediona e testosterona), a partir do colesterol. Letra D - INCORRETA, pois na SOP ocorre resistência à ação da insulina, ou seja, há menor resposta celular às ações biológicas da insulina. Vale lembrar que tanto a resistência à insulina quanto o hiperinsulinismo compensatório participam da disfunção da esteroidogênese ovariana da SOP. A insulina inibe a produção hepática de SHBG. Nos ovários existem receptores de Fatores de Crescimento Semelhante à Insulina (IGFs) tipo 1, que quando estimulados determinam maior produção de androgênios neste setor (androstenediona e testosterona), dificultando o crescimento folicular e resultando em anovulação. Assim, é possível concluir que a hiperinsulinemia é capaz de contribuir para o hiperandrogenismo ovariano. Resposta: letra A.



67 COMENTÁRIO Questão interessante, sobre amenorreia primária. Paciente com 17 anos, nunca menstruou, com atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, pois aos 17 anos, já esperaríamos estadiamento pelos critérios de Tanner como M5 e P5. Possui também baixa estatura e elevação do FSH. Logo, devemos pensar em alguma alteração em que não há produção de estrogênio. Na amenorreia hipotalâmica há diminuição dos níveis de FSH, pois há supressão do GnRH; na síndrome de insensibilidade androgênica, os caracteres sexuais secundários se desenvolvem normalmente, pois não há desenvolvimento do fenótipo masculino, porém não apresentam menstruação já que geneticamente são 46XY; na agenesia dos ductos

de Müller, os ovários são normais, logo, os caracteres sexuais secundários se desenvolvem completamente; na deficiência de 5-alfaredutase, há desenvolvimento de pelos, pacientes possuem testículos que produzem testosterona, porém não há di-hidrotestosterona, não havendo diferenciação normal da genitália externa masculina. Ficamos então com a disgenesia gonadal, que contempla todos os achados que a paciente apresenta. Não há células germinativas nas gônadas, não havendo produção de estrogênio. Como resultado temos o atraso no desenvolvimento puberal e aumento das gonadotrofinas pela falta do *feedback* negativo. A síndrome de Turner é um exemplo de disgenesia gonadal. Resposta: Letra B.



68 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual alternativa **NÃO** representa um efeito do estrogênio. São sabidamente efeitos do estrogênio: - Predominância de células superficiais no epitélio vaginal (letra A); - Sangramento vaginal após administração de progesterona (letra C); - Proliferação endometrial (letra D); - Efeito samambaia no muco cervical ressecado (letra E). Sobrou, então, a letra B para responder à questão. A elevação da temperatura

corporal basal ocorrida próximo à ovulação se deve ao efeito da progesterona. Após a ovulação, ocorre um aumento dos níveis séricos de progesterona. Esta atua no centro regulador no hipotálamo e promove uma elevação da temperatura basal entre 0,3-0,8°C e este fenômeno denuncia a postura ovular. A ovulação geralmente ocorre um dia antes da elevação da temperatura e esse aumento de temperatura permanece por 11 a 16 dias. Resposta: letra B.



69 COMENTÁRIO Paciente tem amenorreia primária e caracteres sexuais secundários presentes. Como ocorreu desenvolvimento de caracteres sexuais secundários já podemos excluir as disgenesias gonadais (letras A e B incorretas). Na disgenesia gonadal pura os ovários em fita não produzem estrogênio para estimular o desenvolvimento sexual secundário. O útero e a vagina são normais. Já a síndrome de Swyer é a disgenesia gonadal em indivíduos 46 XY (cariótipo masculino). Existem anéis fibrosos no lugar dos testículos, incapazes, portanto, de produzir testosterona ou fator antimülleriano, tornando a genitália externa e interna feminina. A presença de pilificação normal também exclui a síndrome de Morris, também chamada de insensibilidade androgênica (letra D

incorreta). Ela causa pseudo-hermafroditismo masculino, por insensibilidade periférica aos androgênios. A genitália externa fica feminina (forma uma vagina curta), não tem genitália interna feminina (não forma útero, trompas e 2/3 superiores da vagina), não tem pilificação e o cariótipo é masculino (46 XY). Finalmente, a síndrome que cursa com desenvolvimento sexual secundário normal, vagina curta e cariótipo 46 XX é a síndrome de Rokittansky. A paciente com esta síndrome apresenta ovários normais, por isso ela tem os caracteres sexuais secundários desenvolvidos, mas a falha no desenvolvimento dos ductos de Müller leva à ausência do útero (ou um útero muito rudimentar) e dos 2/3 superiores da vagina e das trompas. Resposta: letra C.



70 COMENTÁRIO A questão descreve uma paciente de 17 anos com amenorreia primária, mas com desenvolvimento de caracteres sexuais secundários normais (estágio V para desenvolvimento de pelos e mamas). Isto demonstra que há um correto funcionamento ovariano, “falando contra” disgenesia gonadal e síndrome de Turner (letra B) e também puberdade atrasada (letra C). O teste da progesterona e o teste do estrogênio negativos indicam que o trato genital não está patente: ou está obstruído ou não há útero. A principal

hipótese diagnóstica para o caso é de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, um conjunto de malformações dos ductos de Müller em que a paciente não possui útero, 2/3 superiores da vagina e trompas. Os ovários, no entanto, são normais, o que justifica os caracteres sexuais secundários presentes. A ultrassonografia demonstrará ausência de útero. O hipotireoidismo (letra D) e a síndrome dos ovários policísticos (letra E) são causas de amenorreia secundária. Resposta: letra A.



71 COMENTÁRIO A questão pergunta qual é a afirmativa INCORRETA sobre o ciclo menstrual. Vamos avaliar as afirmativas: Letra A: CORRETA, pois na fase folicular, o recrutamento leva à produção progressiva de estrogênio, mas praticamente não há produção de progesterona. Já na fase lútea, temos grande quantidade de progesterona e estrogênio circulante. Portanto, podemos dizer que o ovário está menos hormonalmente ativo na fase folicular que na fase lútea. Letra B: CORRETA, pois os pulsos de alta frequência e baixa amplitude resultam em liberação do FSH na fase folicular do ciclo menstrual. Letra C: CORRETA, pois na seleção do folículo dominante, o estrogênio facilita a ação do FSH dentro deste folículo, enquanto exerce seu retrocontrole

negativo sobre a liberação do FSH pela hipófise para remover o suporte de gonadotrofinas dos outros folículos. Com isso, apenas o folículo dominante consegue crescer adequadamente. Letra D: CORRETA, pois o estradiol promove um retrocontrole negativo sobre a hipófise, resultando na queda da concentração sérica do FSH e do LH no meio da fase folicular. No entanto, próximo ao final da fase folicular, a concentração elevada por um longo período do estradiol resulta no pico do LH e, conseqüentemente, na ovulação. Letra E: INCORRETA, pois no final da fase folicular existe uma discreta queda do FSH induzida pelo estrogênio com posterior elevação após a ovulação, induzida pelo aumento pré-ovulatório da progesterona. Resposta: letra E.



72 COMENTÁRIO Ao levantarmos as principais características descritas no enunciado, o caso já não deixa muitas dúvidas. Vamos avaliar as afirmativas: A- A insuficiência gonadal primária e a consequente redução da secreção de esteroides gonadais manifesta-se por elevados níveis de LH e FSH (hipogonadismo hipergonadotrófico). Clinicamente identifica-se amenorreia e infantilismo sexual. A insuficiência gonadal e a amenorreia primária estão associadas com maior frequência a anormalidades genéticas. A síndrome de Turner (45 X) é a anormalidade cromossomial mais comum causadora de insuficiência gonadal e amenorreia primária. Além da insuficiência gonadal, há estigmas associados, como baixa estatura, pescoço alado, tórax em escudo, cúbito valgo, metacarpos curtos, linha de implantação baixa dos cabelos, múltiplos nevos pigmentados. B- A disgenesia gonadal pura (46 XX ou 46 XY) se manifesta por fenótipo feminino com infantilismo sexual, amenorreia primária, estatura normal e ausência de anormalidades cromossomiais. Não é esperada a baixa estatura descrita na questão ou outras alterações. As gônadas podem ser testículos ou ovários, a depender do cariótipo. A disgenesia pura 46 XY também é chamada de síndrome de Swyer. C- A síndrome de Savage é a resis-

tência ovariana às gonadotrofinas em pacientes XX, a qual pode causar amenorreia primária ou secundária. Nos casos primários, é esperada a ausência de caracteres sexuais secundários. No entanto, não são esperados os estigmas descritos e baixa estatura. D- A deficiência da 17-alfa-hidroxilase acarreta baixa produção de cortisol, 17-hidroxiprogesterona e de esteroides sexuais. Devido à interrupção da esteroidogênese, não há retroação efetiva pelo cortisol, que ocasiona elevação dos hormônios adrenocorticotrófico (ACTH), da 11-desoxicorticosterona e corticosterona, que são hipertensivos, e da progesterona. Uma vez que a produção de androgênios é fundamental para a produção de estrógenos, as pacientes com esta deficiência enzimática apresentam amenorreia primária e ausência de características sexuais secundárias, além de hipernatremia, hipertensão, elevação de ACTH e hipocalcemia. Pode estar associada a cariótipos 46 XX ou 46 XY. Indivíduos com cariótipo 46 XY não têm útero, uma característica que os distingue de indivíduos com cariótipo 46 XX, uma vez que a produção de hormônio antimülleriano não é afetada. Entretanto, o desenvolvimento de suas genitálias será comprometido pela deficiência androgênica, resultando em fenótipo feminino. Quadro clássico de síndrome de Turner. Resposta: letra A.



73 COMENTÁRIO Questão “decoreba”. O Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) representa o subtipo mais grave da Síndrome Pré-Menstrual (SPM) e o extremo mais grave e incapacitante do espectro de transtornos menstruais. As principais particularidades sobre o TDPM e a SPM estão resumidos na seção bônus do *site*, e vale a pena dar uma conferida. Entre os critérios diagnósticos (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV, APA, 1994*) para o TDPM, incluem-se: A - no período de um ano os sintomas devem ocorrer em dois ciclos durante a fase lútea, com remissão na menstruação, raramente persistindo por um ou mais dias. Em pacientes que não têm útero (histerectomizadas), a duração exata é dada por dosagens hormonais, principalmente de progesterona, e análise da temperatura basal. B - devem estar presentes cinco dos seguintes sintomas na maioria dos ciclos menstruais no último ano (sendo pelo menos um dos quatro primeiros): intensa labilidade afetiva (choro, tristeza, irritabilidade, raiva); ansiedade, tensão; raiva ou irritabilidade persistente

e intensa ou aumento de conflitos interpessoais; diminuição do interesse e das atividades habituais; cansaço fácil ou falta de energia; dificuldade de concentração; falta significativa de controle; sensação de impotência/sufocamento; alteração do apetite; bulimia e interesse por alimentos especiais (sal, chocolate e hidratos de carbono em geral); sonolência ou insônia; outros sintomas físicos (mastalgia, cefaleia, dores musculares, distensão abdominal, sensação de inchaço). C - o distúrbio interfere intensivamente no trabalho, nas atividades sociais e nos relacionamentos. D - ele não é meramente uma exacerbação dos sintomas de outras doenças como depressão, síndrome do pânico ou alteração de personalidade, e sim uma sobreposição de seus sintomas. E - os critérios A, B, C, D são confirmados por autoavaliações prospectivas diárias durante, pelo menos, dois ciclos sintomáticos (o diagnóstico pode ser feito, provisoriamente, até sua confirmação). Logo, apenas a dismenorreia não faz parte dos critérios diagnósticos do TDPM. Resposta: letra D.



74 COMENTÁRIO A cefaleia é classificada pela OMS (2009 e 2015) como categoria 1 (uso sem restrições) para o início do uso de contraceptivos combinados e categoria 2 (benefícios superam os riscos) para continuação do método. Não confunda enxaqueca com aura, que é uma contraindicação absoluta (categoria 4) ao uso desse método anticoncepcional assim como o AVC isquêmico, a cirrose descompensada e a paciente com 35 anos ou mais tabagista de 15 ou mais

cigarros por dia mencionados na questão. A enxaqueca sem aura em pacientes com menos de 35 anos é classificada como categoria 2 para início de anticoncepcionais hormonais combinados e categoria 3 (riscos superam os benefícios) para continuação do método, enquanto pacientes com enxaqueca sem aura com 35 anos ou mais são classificadas como categoria 3 para início deste método e categoria 4 para continuação. Resposta: letra D.



75 COMENTÁRIO Amenorreia primária é definida como a ausência de menstruação aos 14 anos associada à falha no desenvolvimento sexual (ausência de características sexuais secundárias) ou ausência de menstruação aos 16 anos, mesmo com desenvolvimento sexual normal. Já a amenorreia secundária é a ausência de menstruação por seis meses ou pelo período equivalente a três ciclos. Vamos avaliar as alternativas: A letra A está incorreta. O teste da progesterona negativo pode estar associado a causas anatômicas, que não necessariamente são uterinas, como o hímen imperfurado ou o septo vaginal, e também pode estar relacionado com causas hipotálamo-hipófise-ovarianas, resultando em ausência de estí-

mulo estrogênico ao endométrio. A letra B está incorreta. A síndrome de Morris, também denominada síndrome da insensibilidade completa aos androgênios ou síndrome dos testículos feminilizantes, representa uma causa de pseudo-hermafroditismo masculino. Ela decorre da insensibilidade periférica aos androgênios em indivíduo com genótipo 46 XY, ou seja, sexo genético é masculino, mas com fenótipo feminino. A letra C está correta. A gonadectomia está indicada nos indivíduos com cariótipo contendo Y pelo risco de malignização. A letra D está incorreta. O primeiro passo na investigação das amenorreias é sempre excluir gestação, doenças da tireoide e hiperprolactinemia. A resposta da questão está na letra C.



76 COMENTÁRIO Amenorreia primária consiste na ausência de menstruação aos 14 anos associada à falha no desenvolvimento sexual (ausência de caracteres sexuais secundários) ou ausência de menstruação aos 16 anos, mesmo com desenvolvimento sexual normal. Vamos às alternativas: Alternativa A: CORRETA. A dosagem de FSH é útil nos casos de hipogonadismo e aponta se o problema é ovariano ou central. Se o FSH está elevado (hipogonadismo hipergonadotrófico), o problema é ovariano; se está baixo (hipogonadismo hipogonadotrófico) é sinal de que está faltando o estímulo central. Alternativa B: CORRETA. A principal causa de hipogonadismo hipergonadotrófico associada à amenorreia primária é a disgenesia gonadal. A disgenesia gonadal está fortemente associada à síndrome de Turner (50% dos casos), estando, por isso, indicada a realização de cariótipo. O cariótipo é importante também, pois na presença de cromossomo Y (síndrome de Swyer) é necessária a ressecção cirúrgica das gônadas disgenéticas pelo risco de tumores germinativos. Alternativa C: CORRETA. A insensibilidade androgênica corresponde à síndrome de Morris, condição na qual o indivíduo 46 XY tem fenótipo feminino por insensibilidade periférica aos androgênios. Como o fator antimülleriano é produzido normalmente

durante o período embrionário, não há genitália interna feminina. Há testículos no abdome ou nas regiões inguinais e a paciente apresenta vagina curta em fundo cego. Este paciente apresenta algum desenvolvimento mamário por estímulo estrogênico advindo de aromatização periférica, entretanto, os mamilos são imaturos e as aréolas pálidas. A agenesia mülleriana corresponde a um defeito de formação das estruturas müllerianas no período embriológico, com diferentes graus de comprometimento. A agenesia de útero e vagina é conhecida como síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. Neste caso, as pacientes apresentam desenvolvimento sexual completo. O diagnóstico diferencial entre essas duas condições é realmente através do cariótipo. Outro dado que pode auxiliar é a ausência de pelos na insensibilidade androgênica completa. Alternativa D: INCORRETA. Pacientes com deficiência de GnRH têm amenorreia hipotalâmica, cursando tipicamente com hipogonadismo hipogonadotrófico, e não hipergonadotrófico. Alternativa E: CORRETA. Defeitos do trato de saída estão associados às falhas no desenvolvimento mülleriano e do seio urogenital, e na fusão entre eles. No hímen imperfurado, não há alteração hormonal e a amenorreia é por obstrução à saída do fluxo menstrual. Não há hipogonadismo. Resposta: letra D.



77 COMENTÁRIO A questão nos apresenta uma paciente jovem, 25 anos, queixando-se de irregularidade menstrual (anovulação) associada a sinais clínicos de hiperandrogenismo (pele oleosa, hirsutismo), provável acantose *nigricans* (manchas escuras na pele - que é um sinal clínico de resistência insulínica), e obesidade. Portanto, o diagnóstico principal é Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). O consenso de Rotterdam (2003) criou os critérios diagnósticos de SOP, pelo menos dois dos três critérios devem estar presentes: 1) oligo ou anovulação; 2) sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo; 3) ovários policísticos à ultrassonografia. Portanto, a paciente apresenta dois dos três critérios e o diagnóstico principal é SOP (letra D correta). Insuficiência ovariana de causa lúpica é um diagnóstico que não existe (letra A incorreta). Disgenesia gonadal pura é causa de amenorreia primária, refere-se a indivíduos 46 XX ou 46 XY com fenótipo feminino que possuem gônadas em fita (ovários ou testículos). As meninas afetadas têm níveis elevados de FSH, porque as gônadas em fita não produzem hormônios esteroides nem inibina. A disgenesia gonadal em indivíduos 46 XY

é denominada de síndrome de Swyer. Nesta síndrome, são observados anéis fibrosos, no lugar dos testículos, os quais são incapazes de produzir testosterona ou fator antimülleriano, o que torna a genitália interna e externa fenotipicamente feminina. As pacientes apresentam amenorreia primária, trompas e útero normais ou rudimentares, gônadas em fita e infantilismo sexual, quadro clínico bastante diferente do apresentado pela questão (letra B incorreta). A síndrome de feminização testicular pode ser chamada de síndrome de Morris, ou ainda de síndrome da resistência androgênica periférica, logo as letras C e E representam a mesma doença, que se caracteriza por um pseudo-hermafroditismo masculino, com insensibilidade periférica completa aos androgênios em indivíduos 46 XY, levando ao desenvolvimento de fenótipo feminino, com caracteres sexuais femininos. Os testículos estão presentes e funcionantes, há produção do hormônio antimülleriano e, portanto, não há estruturas internas femininas como útero, trompas e terço superior da vagina, quadro clínico também diferente do apresentado na questão (letras C e E incorretas). Logo, a única resposta correta é a letra D.



78 COMENTÁRIO Vamos raciocinar por partes: 1º) Diante do quadro de hirsutismo, obesidade e anovulação crônica, que explica os episódios de atraso menstrual, a hipótese diagnóstica é Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) pela presença de dois dos três critérios de Rotterdam: oligoanovulação + sinal clínico de hiperandrogenismo. 2º) A presença de IMC de 35 kg/m² e circunferência abdominal de 98 cm aponta a necessidade de aferição da pressão arterial, dosagem de Triglicérides (TG), HDL e glicemia de jejum visando avaliar uma possível coexistência da Síndrome Metabólica (SM), que requer outros critérios para sua confirmação, além dos apresentados no enunciado. 3º) Os achados laboratoriais de TSH e prolactina normais excluem o hipotireoidismo e a hiperprolactinemia, que são sabidamente causas de oligoanovulação. Neste contexto, quais seriam as consequências para uma paciente OBESA (obesidade central) com SOP? Analisando cada uma das alternativas. Letra A: INCORRETA, pois a dor pélvica crônica não faz parte das repercussões clínicas da SOP. Mas vale lembrar que a SOP pode ser identificada em 30 a 40% das pacientes com infertilidade. Letra

B: INCORRETA, pois a síndrome de Cushing é diagnóstico diferencial da SOP, embora a dislipidemia seja um achado comum na SOP, que inclui aumento do colesterol total, TG, LDL e baixos níveis de HDL e apoproteína A-I. Letra C: INCORRETA, pois a hiperplasia adrenal é diagnóstico diferencial da SOP (17-hidroxiprogesterona > 200 ng/dl). Mas, de fato, as pacientes com SOP que engravidam possuem maior risco de abortamento espontâneo e requerem um pré-natal mais cuidadoso. Letra D: INCORRETA. A SM incide em 37 a 47% das pacientes com SOP, mas o hepatocarcinoma não é uma repercussão clínica relacionada à SOP. Letra E: é a resposta da questão. *Acanthosis nigricans* é um sinal clássico da resistência insulínica (comum em pacientes com SOP e, principalmente, obesas), caracterizada por uma lesão cutânea espessa, pigmentada e aveludada, que pode estar presente nas axilas, nuca, abaixo das mamas, face interna das coxas e vulva. E pacientes com SOP e oligo ou amenorreia podem desenvolver hiperplasia endometrial, em virtude do estímulo estrogênico sobre o endométrio sem oposição da progesterona. Resposta: letra E.



79 COMENTÁRIO A questão descreve o quadro de uma adolescente de 16 anos com queixa de amenorreia primária. Ao exame físico, apresenta caracteres sexuais secundários normais. Traz ecografia pélvica que descreve ausência de útero e testosterona sérica em níveis dentro da normalidade. O quadro descrito é característico de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, na qual ocorrem malformações relacionadas ao desenvolvimento e fusão dos ductos paramesonéfricos, gerando agenesia de útero e vagina. O cariótipo é feminino (46 XX) e os ovários são normais e, portanto, o desenvolvimento sexual secundário é completo. O eixo neuro-hormonal é funcionante e os ciclos são geralmente ovulatórios, não ocorrendo apenas o sangramento menstrual. Os níveis de testosterona são normais. A disgenesia gonadal é representada principalmente pela síndrome de Turner (45 X0) e está associada com alguns estigmas como infantilismo sexual,

pescoço alado e retardo de crescimento, entre outros (letra D incorreta). A hiperplasia adrenal congênita é a principal causa de genitália ambígua devido à virilização em pacientes do sexo feminino, o cariótipo é feminino, mas ocorre virilização pelo excesso de androgênios (letra B incorreta). A síndrome de Morris ou Insensibilidade Completa aos Androgênios representa o pseudo-hermafroditismo masculino e decorre da insensibilidade periférica dos androgênios em indivíduo com genótipo 46 XY. Por esse motivo, tais pacientes desenvolvem caracteres sexuais secundários femininos, mas não apresentam menstruação. Como se trata de paciente 46 XY, os testículos estão presentes e funcionantes e os níveis de testosterona estão elevados (níveis esperados em homens) - (letra A incorreta). No caso de agonadismo, os caracteres sexuais secundários não são normais, como apresenta a paciente (letra E incorreta). Portanto, o gabarito correto é a letra C.



80 COMENTÁRIO Esta questão deseja saber qual é a alternativa CORRETA sobre o ciclo menstrual. Vamos avaliar cada uma delas para chegar à resposta: Letra A: não é um consenso na literatura, já que a definição do padrão normal do ciclo menstrual varia entre as referências, mas pode ser considerada CORRETA. A maioria dos livros didáticos define o ciclo menstrual como normal quando a duração do ciclo situa-se entre 21 e 35 dias (média de 28 dias), a duração do fluxo menstrual é de 2 a 6 dias e a perda sanguínea está entre 20 e 60 ml. Embora a alternativa não descreva exatamente estes valores, perceba que são muito próximos deles. Letra B: INCORRETA, pois uma das principais causas de sangramento intermenstrual é a queda pré-ovulatória dos níveis de estrogênio. Letra C: INCORRETA, pois a oligomenor-

reia e a polimenorreia são termos usados para alterações no intervalo entre as menstruações (maior que 35 dias na oligomenorreia e menor que 21 dias na polimenorreia). Letra D: INCORRETA, pois ciclos anovulatórios são causas claras de sangramento uterino anormal por privação relativa de estrogênio ou disruptura estrogênica. Letra E: INCORRETA, pois a investigação do sangramento uterino anormal deve ser iniciada sempre pelo beta-hCG e, posteriormente, devem ser investigadas causas orgânicas de sangramentos através da ultrassonografia, como miomas ou pólipos. Embora a letra A não descreva exatamente o padrão normal do ciclo menstrual encontrado nos livros didáticos, ela é indubitavelmente a melhor das alternativas para responder à questão. Resposta: letra A.



81 COMENTÁRIO A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum da mulher, sendo identificada em 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva. É encontrada em aproximadamente 80% dos casos de hiperandrogenismo em mulheres, 30 a 40% das pacientes com infertilidade e 90% das pacientes com ciclos irregulares. O quadro clínico clássico é de ciclos menstruais irregulares, hiperandrogenismo, resistência insulínica e obesidade em grande parte das pacientes. As pacientes com SOP possuem vários fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes, tais como: obesi-

dade, alterações na atividade da insulina e história familiar de diabetes tipo 2. O estímulo endometrial sem a contraposição da progesterona nos ciclos anovulatórios aumenta o risco de hiperplasia endometrial e câncer de endométrio. Há uma maior prevalência de aterosclerose e doença cardiovascular nas pacientes com SOP e um aumento de sete vezes do risco estimado de infarto agudo do miocárdio. Não há, no entanto, aumento do risco de osteoporose, visto que a conversão periférica de estrogênio no tecido gorduroso inibe a reabsorção óssea. Resposta: letra A.



82 COMENTÁRIO Questão clássica sobre os critérios de elegibilidade da OMS. A OMS representa a principal fonte de conhecimento sobre o uso de métodos anticoncepcionais. Ela divulga regularmente atualizações e novas versões do documento denominado “Critérios de elegibilidade para uso de métodos anticoncepcionais”. A última versão foi publicada em 2015 e os métodos são classificados em categorias: - Categoria 1: o método pode ser utilizado sem restrições; - Categoria 2: o método pode ser utilizado com precaução. As vantagens superam os riscos, mas o acompanhamento médico deve ser frequente; - Categoria 3: os riscos decorrentes do uso superam os benefícios, e este método deve ser a última escolha, e se usado, o acompanhamento deve ser rigoroso. Equivale às contraindicações relativas; - Categoria 4: o método não deve ser usado, pois seu

risco é inaceitável. Equivale às contraindicações absolutas. Levando em consideração essas categorias, vamos avaliar as alternativas da questão: Letra A: INCORRETA, pois a doença mamária benigna (fibroadenoma), a obesidade e a história familiar de TVP não são consideradas contraindicações ao uso de ACO. Letra B: INCORRETA, pois nesta alternativa, apenas a história pessoal de TVP e a hepatite viral aguda são consideradas contraindicações ao ACO. Letra C: INCORRETA, pois a epilepsia sem uso de medicação e o cisto simples de mama não são consideradas contraindicações ao ACO. Letra D: INCORRETA, pois a anemia falciforme e o hipotireoidismo não são considerados contraindicações ao ACO. A enxaqueca sem aura é contraindicação somente após os 35 anos. Letra E: CORRETA e é a resposta da questão. Resposta: letra E.



83 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual das afirmativas é CORRETA em relação ao ciclo menstrual. Vamos analisar cada uma delas para chegar à resposta da questão: Letra A: incorreta, pois a progesterona aumenta ligeiramente na fase pré-ovulatória e atinge suas maiores concentrações na fase lútea do ciclo ovariano. A interação do LH, em concentrações crescentes no período pré-ovulatório, com seus receptores promove a luteinização das células da granulosa no folículo dominante, que resulta na produção de progesterona. Ocorre, então, um pequeno aumento na produção de progesterona que começa a ser detectado 12 a 24 horas antes da ovulação. Neste momento, ela exerce um papel facilitador na retroação positiva do estradiol, age diretamente na hipófise e contribui para a elevação do FSH e do LH, observada no meio do ciclo menstrual. Além de seus efeitos centrais, a progesterona aumenta a distensibilidade da parede folicular. A parede torna-se delgada e estirada, e a expulsão do oócito ocorre após a ação de enzimas proteolíticas que digerem o colágeno. A produção dessas enzimas é induzida pela ação das gonadotrofinas (LH e FSH) e da progesterona. Por fim, o aumento dos níveis de progesterona de forma aguda caracteriza a fase lútea. Letra B: incorreta, pois a liberação de progesterona não tem relação direta

com as concentrações de FSH, mas sim de LH, como explicado na letra A. Letra C: correta, pois a diminuição do estrogênio folicular, além da redução da progesterona e da inibina A, determinam a suspensão do retrocontrole negativo sob a secreção de FSH. O consequente aumento do FSH nos primeiros dias da fase folicular é que assegura o recrutamento de uma nova coorte de folículos para a seleção do folículo dominante. No final da fase folicular, por outro lado, a elevação significativa do estrogênio do folículo dominante exercerá um retrocontrole negativo sob a secreção de FSH. Letra D: incorreta, pois o pico de LH, que ocorre no meio do ciclo e resulta na ovulação, não estimula a produção do FSH folicular. O marcador fisiológico mais importante da aproximação da ovulação é o pico de LH do meio do ciclo, o qual é precedido por aumento acelerado do nível de estradiol. Sabidamente, o folículo pré-ovulatório produz, com a síntese crescente de estradiol, seu próprio estímulo ovulatório. O pico de estradiol estimula o pico de LH e, conseqüentemente, a ovulação. Letra E: incorreta, pois na fase folicular ocorre progressivo aumento de estrogênio, mas não de progesterona. O aumento gradativo da progesterona começa no período pré-ovulatório e atinge suas maiores concentrações na fase lútea, como foi explicado na letra A. Resposta: letra C.



84 COMENTÁRIO Questão prática, que aborda paciente com diagnóstico de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) segundo os critérios diagnósticos pelo consenso de Rotterdam, que são: oligo ou anovulação, sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo, ovários policísticos à ultrassonografia: 12 ou mais folículos com diâmetro até 9 mm e/ou aumento do volume ovariano $> 10 \text{ cm}^3$. É necessário que 2 dos 3 critérios estejam presentes. Observamos que a paciente em questão se enquadra neste diagnóstico. Diante disso, a questão pergunta sobre conduta para SOP com hiperandrogenismo clínico e laboratorial (aumento dos pelos em face, abdome e pernas, índice de Ferriman acima de 8,

testosterona acima do valor normal). A paciente se queixa de aumento de pelos em face, tem vida sexual ativa e irregularidade menstrual, sem intolerância à glicose e sem menção a desejo de gestação. Nesses casos, a melhor conduta para o controle da doença é o contraceptivo combinado oral, que aumenta a produção hepática de SHBG, diminuindo a concentração de testosterona livre, diminui a produção adrenal e ovariana de androgênios e o crescimento de pelos, regulariza a menstruação para que não haja longos períodos de amenorreia e exposição endometrial ao estrogênio sem oposição da progesterona. Logo, a resposta adequada, que contém a melhor conduta neste caso é a letra B.



85 COMENTÁRIO Vamos raciocinar: paciente com quadro de amenorreia secundária que apresentou teste da progesterona negativo, ou seja, concluímos que não há estrogênio proliferando o endométrio (o que fala contra ciclos anovulatórios) ou há defeito de trajeto (endométrio/útero/colo/vagina). Mais a frente, vemos que a paciente teve sangramento com estrogênio + progesterona, excluindo os defeitos de trajeto, e constatamos que seu problema está na ausência de estimulação endometrial pelo estrogênio, o que define um hipogonadismo. O problema está no eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Vamos à análise das alternativas: A- Errada. Sinéquias uterinas após curetagem ou síndrome de Asherman levam à amenorreia secundária por falha de crescimento endometrial. O teste do estrogênio e da progesterona, neste caso, seria negativo. B- Errada. Na SOP, há estí-

mulo estrogênico do endométrio sem contraposição da progesterona devido aos ciclos anovulatórios. A paciente apresentaria sangramento com o teste da progesterona. C- Certa. Anorexia nervosa é uma causa de hipogonadismo hipogonadotrófico de origem central e pode ser a causa da amenorreia da paciente. D- Errada. Síndrome de Rokitansky inclui uma diversidade de malformações, com ausência ou hipoplasia uterina, da porção superior da vagina e tubas anômalas. É uma causa de amenorreia primária por defeito no trajeto e se associa à amenorreia primária, e não secundária. O teste de estrogênio e progesterona seria negativo. E- Errada. O útero didelfo não é causa usual de amenorreia. Eventualmente pode se associar à amenorreia primária, e não secundária. Sendo assim, a única alternativa que pode responder à nossa questão é a letra C.



86 COMENTÁRIO A questão pergunta qual associação síndrome-cariótipo-alterações fenotípicas está correta. Letra A: INCORRETA. A hiperplasia congênita da suprarrenal ocorre por um erro enzimático, sendo o mais frequente o da 21-hidroxilase e é a principal causa de genitália ambígua. O cariótipo é feminino. Os testículos do canal inguinal são encontrados na síndrome de Morris, em que o cariótipo é 46 XY e não tem relação com hiperplasia congênita da suprarrenal. Letras B e D: INCORRETAS. O útero didelfo e a falência na fusão dos ductos de Müller, também chamada de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, são encontrados em pacientes com cariótipo 46 XX. Letra C: INCOR-

RETA. A síndrome de Turner tem cariótipo 45 X0, mas não há desenvolvimento normal dos caracteres sexuais secundários. Letra E: CORRETA. A síndrome de Morris é o chamado pseudo-hermafroditismo masculino (antigamente chamado de testículos feminilizantes), em que a paciente apresenta uma insensibilidade completa aos androgênios. Com isso, a paciente possui cariótipo 46 XY com testículos, não possui ovários, e o desenvolvimento parcial dos caracteres secundários femininos ocorre por conversão periférica dos androgênios. O desenvolvimento da genitália externa é passivo e, por incapacidade de atuação dos androgênios, ela se torna feminina. Resposta: letra E.



87 COMENTÁRIO Questão clássica. Ela deseja saber qual das alternativas não se enquadra nos critérios de Rotterdam. O consenso de Rotterdam (2003) estabeleceu os critérios diagnósticos para SOP. Pelo menos dois dos três critérios, que chamaremos atenção aqui, devem estar presentes para se estabelecer

o diagnóstico: oligo ou anovulação; sinais clínicos e/ou laboratoriais (bioquímicos) de hiperandrogenismo; ovários policísticos à ultrassonografia. Assim, entre as alternativas da questão, a única que não se enquadra nos critérios de Rotterdam é a relação LH/FSH > 2. Resposta: letra C.



88 COMENTÁRIO O tratamento da paciente com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) depende do objetivo final: controle da irregularidade menstrual, tratamento do hirsutismo, desejo da gestação e manejo da resistência insulínica. Quando consideramos o tratamento do hirsutismo, a melhor opção terapêutica é o uso de um anticoncepcional oral e uma droga antiandrogênica de ação periférica, como o acetato de ciproterona, a espirolactona ou a finasterida. O acetato de ciproterona é um progestogênio com potente propriedade antiandrogênica

derivado da 17-hidroxiprogesterona, classificada como um pregnano (derivados de esteroides com carbonos presentes nas posições de 1 a 21). O mecanismo de ação primário é a inibição competitiva da testosterona de DHT no nível dos receptores androgênicos. A resposta está na letra A. As outras progesteronas mencionadas (gestodeno, desogestrel e levonorgestrel) não possuem efeitos antiandrogênicos tão potentes quanto o acetato de ciproterona e o etinilestradiol é um estrogênio, não atuando com este objetivo. Resposta: letra A.



89 COMENTÁRIO Questão simples sobre amenorreia. Trata-se de um caso clínico de uma paciente de 23 anos com história de 3 gestações anteriores cursando com abortamentos de primeiro trimestre com necessidade de curetagens uterinas em todos eles e quadro de amenorreia há 8 meses. Apresentava ciclos regulares, teve menarca no período adequado e exame ginecológico e ultrassonográfico são normais. Diante do exposto,

“salta aos olhos” a principal hipótese diagnóstica, certo? Estamos diante de um possível quadro de síndrome de Asherman, que cursa com amenorreia decorrente da formação de sinéquias uterinas possivelmente explicadas pela história de curetagens repetidas. Com todos esses dados, é esperado que a paciente não apresente nenhuma alteração cromossômica e tenha o cariótipo 46 XX. Resposta: letra C.



90 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual das alternativas apresenta o método contraceptivo que NÃO estaria indicado para uma jovem de 21 anos, que se queixa de dismenorreia, com desejo de anticoncepção por longo período. Como o DIU de cobre causa alterações do sangramento menstrual, como sangramento de escape ou aumento do fluxo menstrual e, principalmente, produz dismenorreia, ou seja, uma das queixas da paciente, seria ele o método que não deveria ser indicado. Todos os outros métodos hormonais listados nas outras alternativas

da questão apresentam como efeitos benéficos a redução da quantidade e da duração do fluxo menstrual, além de reduzirem a intensidade da dismenorreia. Perceba, ainda, que o enunciado faz menção a um desejo da jovem de fazer uso do método por longo período. Todas as opções contraceptivas citadas nas alternativas, da letra B até a letra E, como o SIU de levonorgestrel, implante subdérmico de etonogestrel, Anticoncepcional Combinado Oral (ACO) e o anticoncepcional com progestogênio isolado, poderiam ser utilizadas por um longo período. Resposta: letra A.



91 COMENTÁRIO A OMS, em seu Manual de Critérios de Elegibilidade para uso de anticoncepcionais, utiliza escores de 1 a 4 para orientação ao uso do método, sendo as classificações 3 e 4 consideradas contraindicações ao uso. Em relação à contracepção hormonal oral combinada, são situações classificadas em 3 e 4 tanto na 4ª (2009) quanto na 5ª (2015) edição: histórico de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, ou as mesmas doenças em fase aguda ou em uso de terapia anticoagulante; cirurgia de grande porte com imobilização prolongada (maior risco de TVP/EP); portadoras da síndrome antifosfolípido; cirrose grave descompensada; portadoras de adenoma hepatocelular ou hepatomas; menos de 6 semanas pós-parto ou entre 6 semanas e 6 meses em lactantes; pacientes tabagistas com idade \geq 35 anos; histórico de hipertensão ou mesmo hipertensão

adequadamente controlada e, obviamente, hipertensão não controlada; doença cardíaca valvular complicada; histórico de AVC; portadoras de enxaqueca, em idade \geq 35 anos ou enxaqueca com aura em qualquer idade; história atual ou prévia de câncer de mama; diabéticas com histórico da doença por mais de 20 anos ou que apresentam neuropatia, retinopatia e/ou nefropatia diabética; doença da vesícula biliar sintomática ativa e/ou tratada apenas clinicamente; histórico de colestase associado ao uso pregresso de ACO e hepatite viral aguda. Portanto, a opção que contempla duas contraindicações é a opção B. História de hipertensão na gravidez que normalizou após o parto. Quando é possível aferi-la, é considerada categoria 2 - os benefícios superam os riscos - e o uso é permitido. Leiomiomas e endometriose não são contraindicações (categoria 1). Gabarito: letra B.



92 COMENTÁRIO Na investigação dos casos de amenorreia secundária é muito importante não pular etapas. Após a exclusão de gestação com a dosagem do beta-hCG, devemos dosar os níveis de TSH e prolactina, pois os distúrbios tireoidianos e a hiperprolactinemia podem interferir no ciclo menstrual. Esta paciente é usuária de DIU de cobre, cuja durabilidade média é de 10 anos, o qual não causa amenorreia, ao contrário do DIU de progesterona. Além disso, é método de alta eficácia e não deve estar grávida. O próximo passo é o teste da progesterona, o qual avalia simultaneamente o *status* estrogênico e ovulação. Baseia-se na administração de acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia durante 5

dias. Ocorrendo sangramento de supressão em dois a sete dias após o término do esquema, saberemos que o estrogênio endógeno proliferou o endométrio, não houve produção de progesterona (anovulação) e ainda, que o trajeto de saída está pérvio. Caso o teste da progesterona seja negativo, fica a dúvida se existe patência no trato de saída e se existe um hipogonadismo (deficiência de produção de estrogênio ovariano). Assim, está indicado o teste do estrogênio + progesterona e posteriormente a dosagem do FSH. O último teste seria a administração do GnRH para diferenciar causas hipotalâmicas de hipofisárias associadas ao hipogonadismo. A resposta está na letra B.



93 COMENTÁRIO Questão recorrente nos concursos de residência médica sobre a associação do Dispositivo Intrauterino (DIU) de cobre com a Doença Inflamatória Pélvica (DIP). Tradicionalmente, o uso de DIU sempre foi correlacionado à ocorrência de DIP, pela sua interferência mecânica nos mecanismos de defesa do endométrio. No entanto, estudos recentes mostraram que não há evidência consistente entre a utilização de DIU e a ocorrência de DIP. O aumento do risco em usuárias só foi constatado nas primeiras três semanas após a inserção do dispositivo, o que poderia refletir simplesmente a falta de técnica e de precauções assépticas no momento da inserção. Assim, a DIP associada com o DIU acontece pouco tempo após a sua inserção, período em torno de

três semanas, por conta de infecções preexistentes não diagnosticadas ou devido às técnicas assépticas inadequadas, como já foi dito. A infecção que ocorre meses após a inserção do DIU não se correlaciona ao seu uso, estando provavelmente envolvida com as Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST). Neste contexto, podemos concluir que a letra A é INCORRETA. As menstruações não se associam a um aumento do risco de DIP em usuárias de DIU, o que descarta a letra B. A paridade não se associa a um aumento do risco de DIP em usuárias de DIU, o que exclui as letras C (nuliparidade) e D (multiparidade). Logo, a única alternativa CORRETA é a letra E, que descreve a real associação do DIU com a DIP, de acordo com a literatura mais recente. Resposta: letra E.



94 COMENTÁRIO O desenvolvimento da genitália interna feminina (trompas, útero e 2/3 superiores da vagina) ocorre na ausência do hormônio antimülleriano. A presença deste hormônio determina a regressão dos ductos de Müller e desenvolvimento da genitália interna masculina. A letra A está INCORRETA. Para a formação dos testículos, é necessária a presença do gene SRY (*sex determining region of the Y*) que leva a gônada indiferenciada a se desenvolver em testículo. A ausência deste gene (presente no cromossomo Y) levará à formação dos ovários. A letra B está INCORRETA. A presença do hormônio antimülleriano deter-

mina a regressão dos ductos de Müller e permite o desenvolvimento dos ductos mesonéfricos ou ductos de Wolff, responsáveis pela formação da genitália interna masculina (epidídimo, ducto deferente, vesícula seminal e ducto ejaculatório), e não dos testículos. A letra C está INCORRETA. Nas mulheres, os ductos de Müller ou paramesonéfricos originam as trompas, útero e vagina superior (2/3 superiores). A letra D está CORRETA e a letra E INCORRETA, pois glândulas vestibulares maiores e hímen fazem parte da genitália externa e não são oriundos dos ductos de Müller. A resposta da questão está na letra D.



95 COMENTÁRIO Vamos avaliar as afirmativas sobre o ciclo menstrual: Afirmativa I: Correta. O estrogênio em doses baixas produz efeito inibitório tanto no hipotálamo quanto na hipófise anterior, diminuindo o pulso de secreção de GnRH e a resposta hipofisária ao GnRH. Afirmativa II: Correta. A concentração de estradiol maior do que 200 pg/ml por mais de 50 horas exerce retroalimentação positiva no

eixo hipotálamo-hipófise, que resulta na liberação de LH. A afirmativa III está correta e a afirmativa IV está incorreta. A progesterona possui retroação negativa no hipotálamo, portanto não estimula a secreção de GnRH. Afirmativa V: Correta. Os andrógenos, principalmente a testosterona, possuem um efeito negativo na liberação do GnRH. As afirmativas I, II, III e V estão corretas. Resposta: letra C.



96 COMENTÁRIO Vamos resumir o enunciado: um obstetra realiza uma cesárea em uma parturiente de 40 anos com gestação a termo, grande multípara com partos vaginais prévios, para a consecução de laqueadura tubária, a pedido do casal e sem vantagens financeiras. A questão deseja saber o que se pode afirmar sobre esta conduta, levando em consideração a legislação brasileira vigente. De acordo com o disposto no artigo 10 da lei 9.263, de 12 de janeiro de 1996, que trata do planejamento familiar, é vedada a esterilização cirúrgica em mulher durante os períodos de parto, abortamento ou até o 42º dia do pós-parto ou abortamento, exceto nos casos de comprovada necessidade, por cesarianas sucessivas anteriores, ou quando a mulher for portadora de doença de base e a exposição a segundo ato cirúrgico ou anestésico representar maior risco para sua saúde. Vale lembrar que é necessário relatório escrito e assinado

por dois médicos. Neste contexto, vamos analisar cada uma das alternativas para chegar à resposta da questão: Letra A: incorreta, pois como citado anteriormente, há uma lei que trata do planejamento familiar e dos pré-requisitos para realização da esterilização voluntária, a lei 9.263 de 12/01/1996. Letras B e D: incorretas, pois são situações não previstas na legislação vigente. Letra C: correta, pois como a paciente em questão era multípara de vários partos normais e sem intercorrências mórbidas, o obstetra não poderia ter realizado a laqueadura tubária e, portanto, ele cometeu uma infração e está sujeito às penalidades legais. Letra E: incorreta, pois as ações de planejamento familiar podem ser exercidas pelas instituições públicas e privadas, filantrópicas ou não, nos termos desta Lei e das normas de funcionamento, desde que sigam os mecanismos de fiscalização estabelecidos pelas instâncias gestoras do Sistema Único de Saúde. Resposta: letra C.



97 COMENTÁRIO A paciente da questão possui amenorreia primária, vagina curta (vulva em fenda), cariótipo 46 XX e apenas os ovários visualizados na ultrassonografia, que não identificou o útero. Estamos diante da síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (letra C), doença que engloba uma diversidade de malformações dos ductos de Müller, responsáveis pela formação da genitália interna feminina, como ausência e hipoplasia uterina, dos dois terços superiores da vagina, tubas anômalas, mas com ovários normais, o que justifica os caracteres secundários normais. Neste caso o cariótipo é 46 XX. O principal diagnóstico dife-

rencial é com a síndrome de insensibilidade androgênica completa (letra B), também chamada de síndrome do testículo feminilizante ou síndrome de Morris (letra E). Na síndrome do testículo feminilizante, não há desenvolvimento dos ductos de Wolff por falta de ação androgênica e a paciente também possui amenorreia primária com vagina curta. No entanto, o cariótipo é 46 XY, a paciente possui testículos e não possui ovários. Na hiperplasia congênita da suprarrenal (letra A), o útero está presente e a genitália externa é ambígua. Não existe o diagnóstico de agenesia vaginal isolada (letra D). Resposta: letra C.



98 COMENTÁRIO Na mulher os principais andrógenos são a testosterona, androstenediona e DHEA. A produção dos andrógenos é mais expressiva na suprarrenal, pois esta secreta uma quantidade maior que DHEA do que o ovário. Já a produção de testosterona e de androstenediona é semelhante nestes dois órgãos. O tecido adiposo apresenta um completo arsenal metabólico para ativação, interconversão e inativação de hormônios esteroides. Como a quantidade de tecido adiposo é grande, a contribuição dos hormônios este-

roides produzido por ele é significativa. A aromatase (que converte andrógenos em estrógenos) e a 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (17- β -HSD, que converte andrógenos fracos, como androstenediona, em andrógenos potentes, como a testosterona) são duas enzimas altamente expressas no tecido adiposo, tanto nas células do estroma como nos pré-adipócitos. O tecido adiposo visceral tem maior ação de 17- β -HSD que de aromatase, constituindo-se em local importante de produção androgênica. Resposta: letra D.



99 COMENTÁRIO A Lei de Planejamento Familiar determina que a laqueadura é permitida: “Art. 10. Somente é permitida a esterilização voluntária nas seguintes situações: I. Em homens e mulheres com capacidade civil plena e maiores de vinte e cinco anos de idade ou, pelo menos, com dois filhos vivos, desde que observado o prazo mínimo de sessenta dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico, período no qual será propiciado à pessoa interessada acesso a serviço de regulação da fecundidade, incluindo aconselhamento por equipe multidisciplinar, visando desencorajar a esterilização precoce. II. Risco à vida ou à saúde da mulher ou do futuro concepto, testemunhado em relatório escrito e assinado por dois médicos. § 1º - É condição para que se realize a esterilização o registro de expressa manifestação da vontade em documento escrito e firmado, após a informação a respeito dos riscos da cirurgia, possíveis efeitos colaterais, dificuldades de sua reversão e opções de contracepção reversíveis existentes. § 2º - É VEDADA A ESTERILIZAÇÃO CIRÚRGICA EM MULHER DURANTE OS PERÍODOS DE PARTO OU ABORTO, EXCETO NOS CASOS DE COMPROVADA NECESSIDADE, POR CESARIANAS SUCESSIVAS ANTERIORES. § 3º - Não será considerada a manifestação de vontade, na forma do § 1º, expressa durante ocorrência de alterações na capacidade de discernimento por influência de álcool, drogas, estados emocionais alterados ou incapacidade mental temporária ou permanente. § 4º - A esterilização cirúrgica como método contraceptivo somente será executada através da laqueadura tubária, vascu-

tomia ou de outro método cientificamente aceito, sendo vedada através da histerectomia e ooforectomia. § 5º - Na vigência de sociedade conjugal, a esterilização depende do consentimento expresso de ambos os cônjuges. § 6º - A esterilização cirúrgica em pessoas absolutamente incapazes somente poderá ocorrer mediante autorização judicial, regulamentada na forma da Lei. Vamos ver o que dizem as alternativas. Alternativa A está INCORRETA. A Lei brasileira vigente não permite a esterilização cirúrgica em mulher durante os períodos de parto ou aborto, exceto nos casos de comprovada necessidade, por cesarianas sucessivas anteriores. Além disso, a razão apresentada pela alternativa A não é a única em que se permite a laqueadura. Alternativa B está INCORRETA pelo mesmo motivo anterior. Não é permitido fazer o procedimento durante o período do parto. Alternativa C está CORRETA. A paciente não se enquadra nas exceções previstas no art. 10 da Lei de Planejamento Familiar, segundo a qual a esterilização cirúrgica nos períodos de parto ou aborto é permitida somente nos casos de necessidade comprovada, por cesarianas sucessivas anteriores. A paciente tem histórico de apenas um parto normal anterior. Alternativa D está INCORRETA. Levando-se em conta o critério de idade para a realização do procedimento, permite-se a esterilização voluntária em maiores de 25, e não 30 anos. Caso a mulher já tenha dois filhos vivos, o procedimento poderia ser realizado antes dos 25 anos. A alternativa E está INCORRETA pelos mesmos motivos já explicitados anteriormente. Portanto, a alternativa CORRETA está na letra C.



100 COMENTÁRIO A questão permite uma boa revisão sobre ciclo menstrual. Vamos avaliar cada uma das afirmativas para chegar à resposta: AFIRMATIVA I: CORRETA, pois, segundo a teoria das duas células, duas gonadotrofinas, o LH atua nas células da teca para conversão de colesterol em androgênios. Já o FSH atua nas células da granulosa estimulando a conversão de androgênios em estrogênios, mediante ação da aromatase. AFIRMATIVA II: CORRETA, pois

o processo de recrutamento folicular inicia no final da fase lútea do ciclo anterior. AFIRMATIVA III: CORRETA, pois o FSH induz a expressão de receptores de LH no folículo dominante. AFIRMATIVA IV: CORRETA, pois o folículo dominante é exatamente aquele que expressa a maior quantidade de receptores para FSH, apresenta a maior atividade da enzima aromatase e o maior nível estrogênico. Portanto, todas as afirmativas estão CORRETAS. Resposta: letra E.



101 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é o diagnóstico mais provável em uma paciente de 30 anos, virgem, com quadro de amenorreia secundária (ausência de menstruação há 6 meses), sem uso de medicamentos ou contraceptivos, associada à cefaleia, distúrbio visual e galactorreia bilateral. Vamos analisar cada uma das alternativas para chegar à resposta da questão: Letra A: incorreta, pois não é plausível pensar na possibilidade de gravidez em uma paciente virgem. Letra B: incorreta, pois a endometriose não cursa com amenorreia secundária. Letra C: incorreta, pois embora a falência ovariana precoce ocorra antes dos 40 anos, ela não tem relação com cefaleia, distúrbio visual e galactorreia. Além disso, ela passa por um período variável de transição, antes do ovário entrar em falência permanente e levar à menopausa precoce. Aparece-

riam sintomas climatéricos, como fogachos e ressecamento vaginal, o que não condiz com o caso da nossa paciente. Vale lembrar que ela pode ser adquirida, resultante de irradiação pélvica, quimioterapia (ex.: uso de ciclofosfamida), processos infecciosos autoimunes, cirurgias, tumores, resistência ovariana às gonadotrofinas (síndrome de Savage) ou idiopática. Letra D: correta, pois o prolactinoma representa a principal causa tumoral de amenorreia secundária. A secreção exagerada de prolactina (hiperprolactinemia) por este tumor determina galactorreia, por estimulação do tecido mamário e amenorreia, por inibição da secreção pulsátil de GnRH, causando diminuição importante na produção de gonadotrofinas ou interferindo no pico ovulatório de LH. Também pode provocar cefaleia e distúrbio visual por compressão do quiasma óptico. Resposta: letra D



102 COMENTÁRIO A questão aborda a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e deseja saber qual das alternativas é **CORRETA**. Letra A: INCORRETA, pois a SOP cursa com hiperandrogenismo e o efeito imediato que os androgênios podem promover é a inibição da secreção e pulsatilidade do FSH. Eles ainda alteram os pulsos de GnRH, aumentam os níveis de LH (logo SOP conta com uma hipersecreção de LH), que estimula as células da teca ovariana a produzirem mais androgênios. Letra B:

CORRETA, pois as pacientes com SOP apresentam hiperandrogenismo, sendo os ovários a principal fonte de androgênios. Em função dos ciclos anovulatórios, ocorre redução da produção de progesterona nestas pacientes. Letra C: INCORRETA, pois a SOP se caracteriza pela irregularidade menstrual, com ciclos anovulatórios. Letra D: INCORRETA, pois a obesidade é resultado da resistência insulínica. Os sinais de hiperandrogenismo são acne, alopecia frontal, hirsutismo e seborreia. Resposta: letra B.



103 COMENTÁRIO Questão sobre amenorreia, muito comum em provas, que emprega a classificação de amenorreias por compartimentos! Vamos lembrar aqui que a mimetização de um ciclo com estrogênio e progesterona exógenos visa examinar a resposta endometrial e avaliar a patência do

trato de saída. A ocorrência de sangramento exclui as causas uterovaginais, enquanto a falta de resposta ao ciclo artificial atesta alterações do compartimento I, ou seja, anomalias do trato genital. Desse modo, a hipótese diagnóstica é a lesão do compartimento uterino. Resposta: letra B.



104 COMENTÁRIO Questão “batida” nos concursos de residência médica. O teste da progesterona é um dos métodos propedêuticos na investigação da amenorreia. De acordo com a maioria das referências, ele baseia-se na administração de acetato de medroxiprogesterona ou de

progesterona micronizada oral por 5 dias. Tal teste avalia simultaneamente o *status* estrogênico e a patência do trato genital. A ocorrência de sangramento de supressão significa que o estrogênio endógeno ocasionou a proliferação endometrial normal e o trajeto de saída está pérvio. Resposta: letra A.



105 COMENTÁRIO Questão sobre ciclo menstrual, que deseja saber quais são as afirmativas corretas. Vamos analisá-las para chegar à resposta da questão: ASSERTIVA I – Inicialmente, vale lembrar a definição de proiomenorreia, a qual consiste em ciclos menstruais mais curtos, que duram de 20 a 25 dias. Ela pode ocorrer por encurtamento na fase folicular ou na fase lútea, quando o corpo lúteo é insuficiente e não produz quantidade adequada de progesterona e o endométrio descama. Consequentemente, a afirmativa é CORRETA. ASSERTIVA II – incorreta, pois o *feedback* positivo para o pico de LH depende da concentração e da duração do pico de estradiol e não do FSH. ASSERTIVA III – incorreta, pois o hormônio responsável pela fase proliferativa do endométrio é o estradiol. A progesterona é responsável pela fase secretora. ASSERTIVA IV – incorreta, pois o

crescimento do folículo é estimulado pelo FSH, logo, sua diminuição, e não a do LH, causa crescimento insuficiente do folículo. ASSERTIVA V – é correta, embora o mais comum seja a oligomenorreia. Cabe lembrar que a definição de espaniomenorreia e proiomenorreia é divergente na literatura. Na ausência de ovulação, o ciclo poderá ser mais comumente espaniomenorreico, em que há intervalo de 2 a 3 meses entre os ciclos, como ocorre na síndrome dos ovários policísticos. Porém, pode ocorrer com menor frequência a polimenorreia, com diminuição do intervalo entre os ciclos, com frequência ≤ 24 dias (FEBRASGO), devido à proliferação endometrial pelo estímulo estrogênico sem a contraposição da progesterona. Em geral, os episódios de sangramento são geralmente volumosos. Portanto, as assertivas I e V estão corretas. Resposta: Letra A.



106 COMENTÁRIO A questão deseja saber qual é a melhor opção contraceptiva para uma paciente de 36 anos, tabagista, portadora de dismenorreia e hipermenorreia com níveis pressóricos de 140 x 90 mmHg. Vamos avaliar as alternativas seguindo as orientações dos critérios de elegibilidade para uso de métodos anticoncepcionais da OMS: Letra A: incorreta, pois embora o DIU de cobre seja considerado categoria 1 para pacientes hipertensas e tabagistas, ou seja, não há restrição para seu uso; ele não seria um método ideal para a paciente, pois pode intensificar o sangramento menstrual e agravar a dismenorreia. Letra B: incorreta, pois os métodos de barreira não são métodos de alta eficácia e as comorbidades da paciente admitem o uso

de outros métodos contraceptivos. Letra C: correta, pois o SIU de levonorgestrel é considerado categoria 1 para tabagistas com idade ≥ 35 anos e para mulheres com Pressão Arterial Sistólica (PAS) entre 140 e 159 mmHg ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) entre 90 e 99 mmHg. Letra D: incorreta, pois os anticoncepcionais orais são considerados categoria 4 (risco inaceitável para a saúde) para mulheres tabagistas com idade ≥ 35 anos que fumam 15 cigarros ou mais por dia e categoria 3 (risco teórico ou comprovado é maior que as vantagens do uso do método) para mulheres que fumam menos de 15 cigarros por dia, bem como para as hipertensas com PAS entre 140 e 159 mmHg ou PAD entre 90 e 99 mmHg. Resposta: letra C.



107 COMENTÁRIO A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia comum que se caracteriza por oligo-ovulação ou anovulação, sinais de hiperandrogenismo e múltiplos pequenos cistos ovarianos. Esses sinais e sintomas variam amplamente entre as mulheres, assim como na mesma mulher ao longo do tempo. Como resultado, as mulheres com SOP podem requerer um acompanhamento multidisciplinar. Segundo os critérios de Rotterdam, a confirmação diagnóstica da SOP é feita na presença de dois dos três critérios: - Oligo ou anovulação; - Hiperandrogenismo clínico (acne, hirsutismo) ou laboratorial; - Ultrassonografia com ovários policísticos (12 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado – maior do que 10 cm³). A questão deseja saber qual é a alternativa INCORRETA em relação à SOP. Analisando cada uma delas: Letra A: correta, pois, em geral há irregularidade

menstrual na SOP. A disfunção menstrual em mulheres com SOP varia de amenorreia (ausência de fluxo menstrual por pelo menos três meses) a oligomenorreia (ciclos com intervalos longos) até sangramento uterino disfuncional episódico (menometrorragia), que pode cursar com anemia. Letra B: correta, pois a presença de acne e hirsutismo faz parte dos sinais de hiperandrogenismo clínico que podem estar presentes na SOP. Letra C: incorreta, pois nem a tomografia de crânio e nem as dosagens de gonadotrofinas entram como critério diagnóstico da SOP. Letra D: correta, pois a oligo/anovulação faz parte de um dos critérios diagnósticos da SOP, juntamente com os ovários policísticos à ultrassonografia e os sinais de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial. Letra E: correta, pois a prevalência da síndrome metabólica em mulheres com SOP é de aproximadamente 45%. Resposta: letra C.



108 COMENTÁRIO Questão sobre a esteroidogênese e o ciclo menstrual que deseja saber qual das alternativas é **CORRETA**. Vamos analisar cada uma delas: Letra A: INCORRETA, pois os esteroides sexuais circulam ligados a proteínas, e não em sua forma livre. Letra B: INCORRETA, pois as células da teca sintetizam androgênios em resposta ao LH (em resposta ao FSH, as células da granulosa sintetizam estrogênios). Os androgênios, portanto, são produzidos na teca a partir do colesterol, cuja entrada na célula é mediada pelo LH.

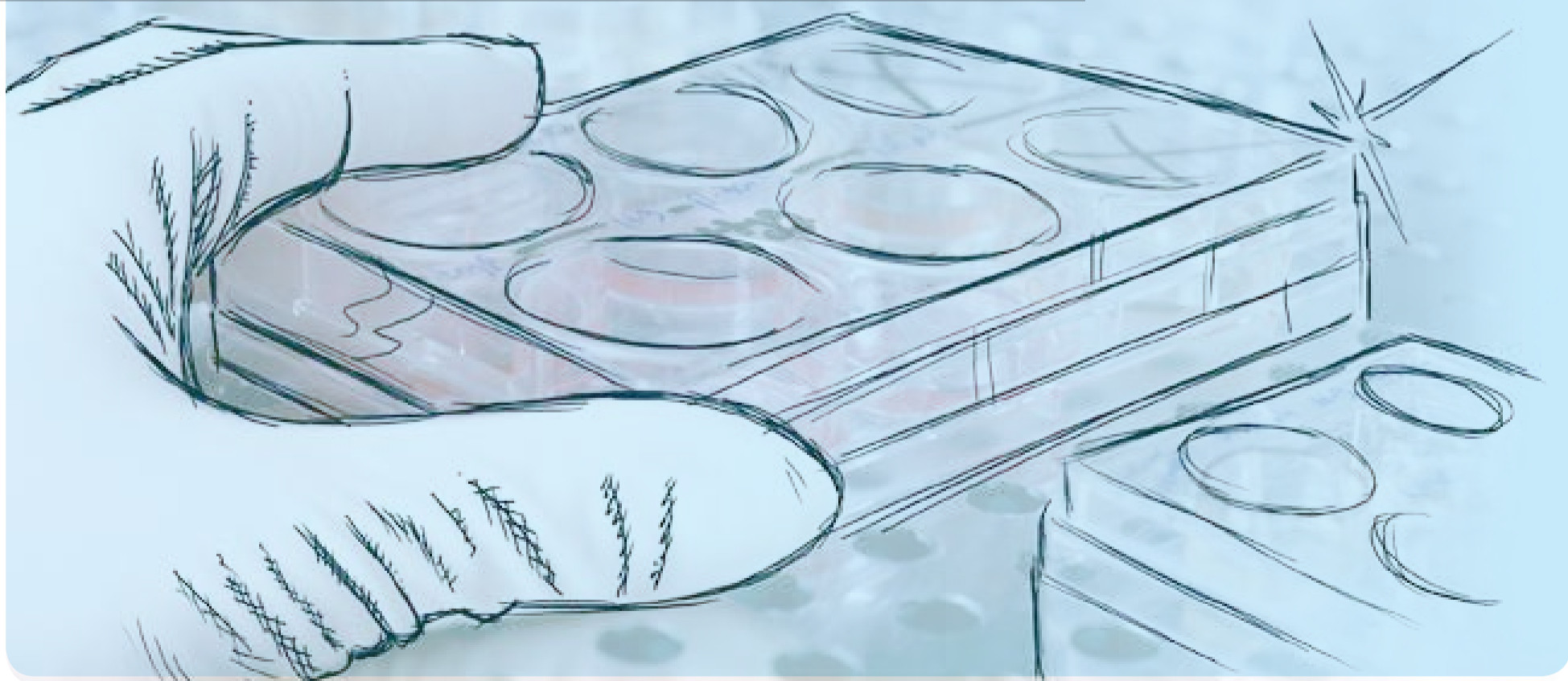
Letra C: INCORRETA, pois nas células da granulosa, ocorre conversão de androgênios (androstenediona e testosterona) em estrona e estradiol, através da aromatzização induzida pelo FSH. Letra D: CORRETA, pois existem vários níveis de retroação ou *feedback* para o hipotálamo, e são conhecidos como alças de *feedback* longas, curtas e ultracurtas. De fato, a alça curta descreve a influência exercida pelos hormônios hipofisários sobre o hipotálamo, através de uma rede capilar portal hipofisária. Resposta: letra D.



109 COMENTÁRIO Temos uma paciente jovem apresentando ciclos menstruais irregulares caracterizados por oligomenorreia (ciclos com intervalos longos), associados a sinais clínicos de hiperandrogenismo (acne e hirsutismo) e acantose *nigricans* (aumento de pigmentação em região de dobras de axila, cervical e virilha). Diante desta apresentação clínica, o diagnóstico mais provável é de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Vamos “aproveitar” para sedimentarmos o diagnóstico da SOP. O Consenso de Rotterdam (2003) estabeleceu os critérios diagnósticos

para SOP. Pelo menos 2 dos 3 critérios, que serão sedimentados aqui, devem estar presentes: 1- oligo ou anovulação; 2- sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo; 3- ovários policísticos à ultrassonografia. A paciente da questão possui ciclos menstruais oligomenorreicos e sinais clínicos de hiperandrogenismo, como acne e hirsutismo. Portanto, possui 2 dos 3 critérios, “fechando” diagnóstico de SOP. Além disso, possui acantose *nigricans* que é um sinal clássico de resistência insulínica, que pode estar presente nas pacientes com SOP. Resposta: letra D.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestativas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas da frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	<ul style="list-style-type: none"> - Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%); 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	<ul style="list-style-type: none"> - 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L). 	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	<ul style="list-style-type: none"> - Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl 	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação $>$ 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hiperclorotorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercoobilina indicam síndrome colestática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, feniltaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: Proteus sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: E. coli)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxibutirato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A Pseudomonas aeruginosa é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognomônico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa Descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

TABELA 4 - CONTINUAÇÃO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicérides > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA \geq 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) \geq 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa