



ORG.

DR. JOSÉ ELIAS SOARES DA ROCHA
DRA. AVHA CLARICE PAIXÃO SOARES

MANUAL DE GINECOLOGIA DO INTERNO



**MANUAL DE
GINECOLOGIA DO
INTERNO**

DIREÇÃO EDITORIAL: Betijane Soares de Barros
REVISÃO ORTOGRÁFICA: Autores
DIAGRAMAÇÃO: Luciele Vieira
DESIGNER DE CAPA: Rafaella Silva Alcantara
IMAGENS DE CAPA: Autores

O padrão ortográfico, o sistema de citações e referências bibliográficas são prerrogativas do autor. Da mesma forma, o conteúdo da obra é de inteira e exclusiva responsabilidade de seu autor.



Todos os livros publicados pela Editora Hawking estão sob os direitos da Creative Commons 4.0
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR

2022 Editora HAWKING
Avenida Fernandes Lima, Farol N°8
Maceió/AL.CEP 57057-450.
www.editorahawking.com.br
editorahawking@gmail.com

Catálogo na publicação
Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

M294

Manual de ginecologia do interno / José Elias Soares da Rocha (Organizador), Avha Clarice Paixão Soares (Organizadora). – Maceió: Hawking, 2022.

Livro em PDF

333 p., il.

ISBN 978-65-88220-31-3

1. Ginecologia. 2. Doenças sexualmente transmissíveis. I. Rocha, José Elias Soares da (Organizador). II. Soares, Avha Clarice Paixão (Organizadora). III. Título.

CDD 618.1

Índice para catálogo sistemático

I. Ginecologia

**Dr. José Elias Soares da Rocha
Dra. Avha Clarice Paixão Soares
(Orgs.)**

MANUAL DE GINECOLOGIA DO INTERNO

Direção Editorial

Dra. Betijane Soares de Barros, Instituto Multidisciplinar de Alagoas – IMAS (Brasil)

Conselho Editorial

Dra. Adriana de Lima Mendonça/Universidade Federal de Alagoas – UFAL (Brasil), Universidade Tiradentes - UNIT (Brasil)

Dra. Ana Marlusia Alves Bomfim/ Universidade Federal de Alagoas – UFAL (Brasil)

Dra. Ana Paula Morais Carvalho Macedo /Universidade do Minho (Portugal)

Dra. Andrea Marques Vanderlei Fregadolli/Universidade Federal de Alagoas – UFAL (Brasil)

Dr. Eduardo Cabral da Silva/Universidade Federal de Pernambuco - UFPE (Brasil)

Dr. Fábio Luiz Fregadolli//Universidade Federal de Alagoas – UFAL (Brasil)

Dra. Maria de Lourdes Fonseca Vieira/Universidade Federal de Alagoas – UFAL (Brasil)

Dra. Jamyle Nunes de Souza Ferro/Universidade Federal de Alagoas – UFAL (Brasil)

Dra. Laís da Costa Agra/Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ (Brasil)

Dra. Lucy Vieira da Silva Lima/Universidade Federal de Alagoas – UFAL (Brasil)

Dr. Rafael Vital dos Santos/Universidade Federal de Alagoas – UFAL (Brasil), Universidade Tiradentes - UNIT (Brasil) Dr. Anderson de Alencar M

DIRETORIA



Amanda Nogueira Calfa Maria



Maria Lopes Lepold



Ana Beatriz Machado Lessa



Rafaela de Almeida Lara



Rafaela Silva Alcantara



Bianka Faria de Lima



Marcel Arthur Cavalcante Gonçalves

SUMÁRIO

PREFÁCIO

Avha Clarice Paixão Soares.....	11
---------------------------------	----

PROPEDÊUTICA GINECOLÓGICA

Brianca Regina Rosendo Lima	
Dr. Alceu José Peixoto Pimentel.....	13

FISIOLOGIA MENSTRUAL

Anna Karolinnna Ribeiro Souza	
Maria Eduarda Mateus Borba Machado	
Taianne Maria da Cruz Rocha	
Marcos Antônio Eleuterio da Silva.....	30

PLANEJAMENTO FAMILIAR

Baetriz Evangelista Leal Madina da Paz	
Helena Barreto Maia Gomes.....	42

ALTERAÇÕES DO CICLO MENSTRUAL

Isabella Carvalho de Paula	
Kalline Malu Gerônimo Silva dos Santos	
Avha Clarice Peixoto.....	54

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

Maria Lopes Lepold	
Avha Clarice Paixão Soares.....	67

DISMENORREIA E SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL

Rafaela Maria Bezerra Duarte	
Avha Clarice Paixão Soares.....	80

DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL E ANORMAL

Adriely Silva Panetto Blandino	
Érica Patrícia Ortet Tavares	
Avha Clarice Paixão Soares.....	95

CLIMATÉRIO

Marina Gabriela Braz de Matos	
Rayane Oliveira do Nascimento	
Rhosana Soriano Lisboa	
Avha Clarice Paixão Soares.....	117

VULVOVAGINITES, CERVICITES E URETRITES

Ana Beatriz Machado Lessa	
Cledna de Melo Bezerra.....	132

INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Marcel Arthur Carvalho Cavalcante Gonçalves	
Amanda Nogueira Calfa Maria	
Bianka Faria de Lima	
Rafaela de Almeida Lara	
Maria Lopes Lepold	
Ana Beatriz Machado Lessa.....	161

ENDOMETRIOSE, INFERTILIDADE CONJUGAL

Amanda Nogueira Calfa	
Anderson Peixoto da Silva	
Felipe Albuquerque.....	180

DOENÇA INFLAMATÓRIA PELVICA E DOR PELVICA CRÔNICA

Isabela regina Vieira de Melo Barbosa	
Layane Victoria Ananias da Silva	
Maria Clara de Sousa Lima Cunha	
Avha Clarice Paixão Soares.....	195

UROGINECOLOGIA

Olívia de Araújo Resende Oliveira	
Matheus Amorim Bastos Cardoso	
José Antônio Moraes Martins.....	301

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Larissa menezes Silva	
José Elias Soares da Rocha	225

PROPEDÊUTICA MAMÁRIA

Lis dos Reis dos Santos	
Mário Gustavo de Aranda Pacheco	
Helena Barreto	
Maia Gomes Cavalcanti.....	238

DOENÇAS MALIGNAS E BENIGNAS DA MAMA

Bianka Farias Lima	
Rafaela de Almeida Lara.....	252

HPV E CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Marcel Arthur Cavalcante Gonçalves

José Humberto Belmino Chaves..... 269

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO E CÂNCER DE VULVA

Rafaella Silva Alcantara

José Humberto Belmino Chaves..... 297

TUMORES ANEXIAS E CÂNCER DE OVÁRIO

Luiz Paulo de Souza Prazeres

Felipe Oliveira de Albuquerque..... 317

SOBRE OS (AS) AUTORES (AS)..... 327

PREFÁCIO

A pandemia causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 provocou a suspensão de todas as atividades de ensino presenciais no Brasil. Na Universidade Federal de Alagoas (UFAL), onde exerço com muito orgulho minhas atividades de ensino no sexto e no décimo períodos do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do campus A. C. Simões, após um período de completa paralisação, iniciaram-se as atividades a distância. E nesse momento de descobertas metodológicas como docente, eis que sou gratamente surpreendida pelo convite de discentes da Liga Acadêmica de Ginecologia e Obstetrícia da UFAL (LAGO/UFAL) para engajar nas atividades on-line que este grupo memorável iniciava para manter acesa a chama da busca pelo conhecimento nesta rica especialidade médica em momentos tão adversos. A diretoria da LAGO/UFAL, formada por discentes questionadores, participativos, entusiastas e perseverantes, contagiou a mim e aos seus colegas discentes e membros desta liga, que em um esforço hercúleo e desafiador, iniciaram a jornada de construir conjuntamente um livro.

A ideia fascinou-me e tão felizmente surpresa fiquei ao ver o engajamento deste grupo de alunos nesta jornada. O grupo de alunos da LAGO/UFAL demonstrou uma ousadia e organização ímpares, fazendo tal ideia ganhar forma, cor e dedicação de todos os envolvidos. Partimos para a organização dos capítulos e o convite dos professores e profissionais médicos que poderiam fazer parte deste belo projeto. A responsabilidade e a vontade de realizar uma obra de alto padrão, atualizada e seguindo um nível de conhecimento da boa ciência, agregamos os melhores profissionais da ginecologia e da obstetrícia como orientadores dos diversos capítulos. A todos que participaram e àqueles que, por diversos motivos, não puderam seguir conosco, meus sinceros agradecimentos por suas participações e por suas contribuições para dignificar a ginecologia e a obstetrícia, o ensino e a assistência do no Estado e do nosso país, fortalecendo o Sistema Único de Saúde (SUS).

Agradeço especialmente aos discentes da LAGO/UFAL, pelo brilhantismo demonstrado durante todo esse processo. Orgulhosamente chamo-os de colegas escritores! Tenho plena certeza, que, a realização deste

projeto conjunto, demonstra como estes futuros médicos serão de vital importância para nossa sociedade, fortalecendo os preceitos de inclusão, igualdade e fraternidade. Estendo ainda meus agradecimentos a UFAL pelo apoio institucional.

Dedico esta obra a minha mãe, minha inspiração docente sempre presente e que investiu incondicionalmente na minha formação.

Só o conhecimento é capaz de vencer a ignorância. Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina. O período de maior ganho em conhecimento e experiência é o período mais difícil da vida de alguém. Conhecimento só tem função de verdade quando é compartilhado.

Avha Clarice Paixão Soares



"Ao examinar uma doença,
ganhamos sabedoria sobre
anatomia, fisiologia e biologia.
Quando examinamos a pessoa com
a doença, ganhamos sabedoria
sobre a vida."

OLIVER SACKS

1

PROPEDÊUTICA GINECOLÓGICA

Bianca Regina Rosendo Lima
Dr Alceu José Peixoto Pimentel

1. INTRODUÇÃO

A consulta ginecológica possui o roteiro habitual como em qualquer consulta médica, através da anamnese, exame físico, hipóteses diagnósticas, solicitação de exames complementares, baseados na queixa e prevenções, conduta, terapêutica, seguimento e acompanhamento da paciente.

Ademais, existem características especiais que merecem destaque, pois a consulta abordará assuntos íntimos, como atividade sexual, higiene íntima e menstrual, planejamento familiar, além de sintomas da mama e urogenitais. Dessa forma, é de fundamental importância uma boa relação médico paciente, através ambiente adequado e um bom acolhimento. Deixá-la à vontade para falar e ouvir todas as queixas apresentadas, através de mútuo respeito e compreensão entre a paciente e o médico, sem julgamentos ou observações que possam gerar constrangimentos.

A avaliação consiste em observar a paciente como um todo, além da condição clínica, mas também aspectos sociais, familiares e psicológicos. Pois, diversas variáveis desempenham fator importante na vida da paciente. Como por exemplo, parentes, amigos, relacionamentos íntimos e pessoais, além de questões genéticas, sociais, econômicas e psicológicas. Com isso, a percepção de doença varia de acordo com tais fatores, sendo necessária uma consulta individualizada e com escuta adequada.

Recomenda-se que a primeira consulta com profissional especialista seja realizada ainda na adolescência, definida pela OMS como período entre 10 e 19 anos, serão então abordadas todas as mudanças do corpo e retirada às dúvidas a respeito de tais alterações, sendo assim, cria-se um vínculo com a paciente, que será atendida durante todas as fases de sua vida. A presença de acompanhante deve ser evitada, somente solicitada quando a paciente possuir limitações mentais ou for menor de idade. Deve-se sempre respeitar o sigilo médico, sendo as informações relatadas a outros familiares, se forem autorizadas ou quando a vida de terceiros estiver em risco.

Ao encerrar a consulta, devem-se esclarecer todas as patologias encontradas e como serão tratadas, explicar a respeito dos exames complementares e em casos em que a cirurgia for necessária, abordar as técnicas disponíveis e as medidas a serem tomadas. Em casos de consulta de rotina, falar sobre a importância da prevenção e rastreamento de doenças a depender da idade da paciente, além de fortalecer o vínculo e demonstrar a importância das consultas periódicas.

2. ANAMNESE

A palavra “anamnese” é derivada do grego e significa recordar o que foi esquecido, na prática médica é realizada para coletar dados e assim, formular hipóteses diagnósticas. O médico precisa possuir uma boa comunicação e respeito perante a paciente, por meio de uma boa escuta, atenção e empatia.

Os dados devem ser então registrados de forma organizada e clara no prontuário. Portanto, para uma boa e completa anamnese alguns dados precisam ser coletados:

Identificação:

Nome completo, sem abreviações, idade, estado civil ou se possui companheiro/companheira, cor autodeclarada, profissão, grau de escolaridade, naturalidade, procedência, religião, endereço e telefone. Com essas informações, podem-se separar as doenças e suas prevalências, além de determinar possíveis fatores de risco, relacionados com idade ou profissão.

Queixa principal:

Motivo pelo qual a paciente procurou ajuda médica. Anotar utilizando as mesmas palavras ditas. Lembrar que em alguns casos não existem queixas, mas, dúvidas em relação à saúde, exames, prevenções ou planejamento familiar.

História da doença atual:

Registrar de forma cronológica e detalhada o que foi dito na queixa principal. Pergunta-se a respeito do tempo de aparecimento dos sintomas, intensidade, evolução, fatores de melhora e piora e sintomas associados. Interrogar também a respeito de medicações utilizados e exames realizados anteriormente.

Interrogatório sintomatológico:

Avaliar todos os sintomas apresentados a respeito dos demais sistemas, sobretudo do urinário e sintomas associados a hábitos intestinais. Sintomas relacionados ao aparelho locomotor e membros inferiores podem estar associados à dor pélvica. Deve ser colhidas informações a respeito do sono, apetite, pele e anexos.

Antecedentes ginecológicos e obstétricos:

Inicia-se perguntando a respeito dos dados menstruais, sobre a primeira menstruação (menarca), ciclos menstruais, regularidade, duração, intervalo, fluxo, se possui sintomas associados, como cólica e sintomas pré-menstruais, atraso menstrual, data da última menstruação (DUM), características habituais. Se a paciente parou de menstruar, anotar a data da menopausa. Perguntar acerca do desenvolvimento puberal, através da telarca e pubarca. Quando adequado, investigar sobre sintomas climatéricos.

Abordar sobre a vida sexual da paciente, com respeito e sem julgamentos. Anotando idade da primeira relação sexual (sexarca), para pacientes com vida sexual ativa, pode-se utilizar a regra dos 5 “P”: parceiros, práticas, proteção contra Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), passado de ISTs e prevenção de gestação. Questionar se existe desconforto durante o coito ou após, se possui libido, orgasmos ou prazer. Além de interrogar sobre o desejo de uma gestação e assim orientar sobre planejamento familiar.

Registrar o número de gestações tópicas ou ectópicas, idade das gestações, partos e os tipos de partos, se houve complicações durante as gestações ou após, como pré-eclâmpsia, eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional, DPP, restrição do crescimento fetal, mastite, dentre outros. Interrogar acerca de abortos espontâneos e provocados, precoces ou tardios.

Pesquisar em relação a sintomas na vulva, vagina e colo do útero, se existe corrimentos ou secreções, perguntar sobre cor, odor, prurido associado, alterações de pele na região, adenomegalias, sensação de peso ou desconforto, infecções urinárias. Indagar se foram realizados tratamentos nas regiões citadas.

Por fim, discutir sintomas relacionados às mamas, se apresenta mastalgia, relacionadas ou não ao ciclo menstrual, presença de nódulos, descarga papilar espontânea ou provocada e suas características.

Antecedentes pessoais:

Avaliar o estado de saúde pregresso da paciente, doenças, evolução e tratamentos utilizados, histórico de cirurgias, internações, alergias, transfusões sanguíneas, acidentes e vacinas. Medicações de uso contínuo, com dose, posologia e motivo da prescrição.

Antecedentes familiares:

Pesquisar a respeito das patologias familiares, principalmente para doenças cardiovasculares, endócrinas, osteoporose, câncer e tumores ginecológicos e de mama, citando idade, gravidade e desfecho.

Condições e hábitos de vida:

Pesquisar sobre condições de habitação, higiene, estrutura familiar, alimentação, prática de exercício físico, etilismo, tabagismo e uso de drogas.

Por fim, ao terminar o roteiro da anamnese, deve-se perguntar se a paciente deseja acrescentar mais alguma informação, que não foi lembrada no momento da pergunta. Pois, em alguns casos, o medo ou vergonha, faz com que informações sejam omitidas e com o passar da consulta e confiança no médico, serão expostas.

3. EXAME FÍSICO GERAL

Apesar do foco do exame físico ser os aspectos ginecológicos, não se pode deixar de avaliar a paciente como um todo. É recomendado que o exame geral preceda o exame ginecológico, devendo examinar todos os sistemas. Desde o início da consulta deve-se avaliar o estado geral da mulher, ectoscopia (pele e pelos). Descrever também peso, altura, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial (PA), frequência cardíaca e temperatura corporal (se necessário).

- **Cabeça e pescoço:** observar fáscieis, mucosas bucais e oculares, avaliação da tireoide e presença ou não de linfonodos cervicais.
- Realizar ausculta cardíaca e pulmonar.
- **Abdômen:** feito com a paciente em decúbito dorsal, seguir em quatro passos, nessa ordem: inspeção, ausculta, palpação e percussão. Na inspeção para avaliar forma, distensão, cicatrizes, circulação colateral. Auscultam-se os quatro quadrantes, em busca de ruídos hidroaéreos e se existem sopros. Palpa-se a fim de identificar diagnósticos diferenciais entre patologias abdominais e ginecológicas, faz-se uma palpação superficial e profunda, procurando se existem massas palpáveis ou locais dolorosos, caso sejam encontradas massas pélvicas, descrever tamanho, forma, sensibilidade, pulsação e aderência em planos profundos. O exame é finalizado com percussão para diferenciar massas císticas e ascite.
- **Membros inferiores:** avaliar se há presença de edemas, varizes, úlceras ou infecções de pele.

É relevante examinar a coluna, sobretudo na região dorsolombar e pontos renoureterais.

4. EXAME DAS MAMAS

É dividido em inspeção estática e dinâmica, palpação, descarga papilar e exame dos linfonodos axilares e supraclaviculares. A correta execução das etapas e suas peculiaridades serão discutidas no capítulo de mastologia.

5. EXAME FÍSICO GINECOLÓGICO

O exame ginecológico é suma importância na prática ginecológica, sendo utilizado como rastreio de neoplasias, planejamento familiar, rastreio e tratamento de ISTs. Sendo assim, deve ser realizado em um ambiente adequado, sendo função do médico ou examinador passar confiança e segurança a paciente, explicando todos os passos que serão realizados, pedindo autorização para tocar no corpo da mulher e retirando todas as dúvidas do momento. Ademais, é essencial que a mulher compreenda a necessidade do exame físico periódico e fortalecer sua relação com médico, sem vergonha ou insegurança de relatar suas queixas.

Para a realização do exame, a paciente não precisa estar completamente despida, deve ser utilizado um avental e cobrir com um lençol as partes que não estão sendo examinadas. O exame ginecológico é composto por avaliação das mamas, genitália externa e genitália interna.

5.1 EXAME DA GITÁLIA EXTERNA

Antes de iniciar o exame, pede para a mulher ficar em posição ginecológica, a paciente deve deslizar na mesa até as nádegas ultrapassarem alguns centímetros da mesa, as coxas precisam se manter em flexão, abdução e rotação externa, na altura do quadril. O examinador então explica o que será realizado, posiciona-se sentado em frente à genitália e com o auxílio de um foco luminoso e com as mãos enluvados inicia a avaliação.

O exame da vulva começa com a inspeção do monte púbico ou de vênus, grandes lábios e períneo. Afasta-se os grandes lábios para avaliar os pequenos lábios, clitóris, meato ureteral, vestibulo vulvar, hímen ou carúnculas himenais e fúrcula vaginal. No monte de vênus, deve-se observar a presença e distribuição de pelos, nos casos de adolescentes, observar a pilificação com base nos estágios de Tanner. Em casos em que ocorreu a queixa de prurido, descartar se existem lesões dermatológicas.

Também se palpa a vulva, avaliando principalmente o monte púbico e a cadeia ganglionar inguinal bilateral, a fim de determinar se existem linfonodomegalias. Nos grandes lábios, atentar para presença de lesões, como herpéticas, granulomatosas ou suspeitas de malignidade. Adiante, nos pequenos lábios atentar para coloração e simetria, além de avaliar o tamanho do clitóris, que geralmente possui 1 cm quando exposto.

Observar se existe a presença de carúncula ureteral no meato ureteral. No vestibulo vulvar, estão localizadas as glândulas de Skene (entre uretra e vagina) e de Barthloin (lateralmente, próxima à rima vulvar), que podem apresentar infecções, malignidade, distopias e leucorreia. O hímen pode estar íntegro ou roto e possui diversas formas.

Avalia-se o períneo, região entre a fúrcula vulvar e ânus, observar se está íntegro ou se existem cicatrizes, devido ao parto ou perineoplastia. Segue-se para o ânus, avaliando plicomas, fissuras, hemorroidas ou má formações e prolapso. Por fim, deve ser realizada a manobra de valsava, a fim de observar se existem distopias genitais e incontinência urinária.

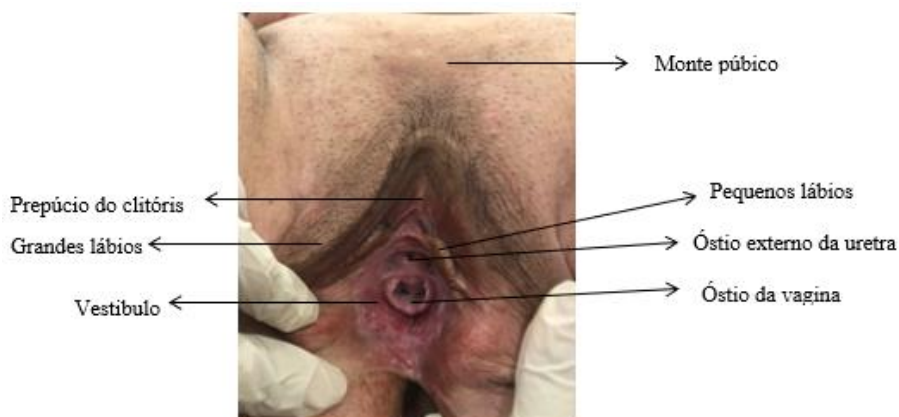
5.2 EXAME DA GENITÁLIA INTERNA

Deve ser iniciado por meio do exame especular, apenas se a paciente confirmar que ocorreu ruptura do hímen. Para diminuir o desconforto da paciente, o espéculo deverá ser o menor possível para proporcionar uma visualização correta das paredes vaginais e do colo uterino. O espéculo de Collins ou Collins e Graves são os utilizados, podendo ser de aço ou de material descartável. Quando for necessária a realização do exame em uma paciente virgem, utilizar o espéculo de Pederson, pois este apresenta suas valvas em diâmetros mais finos.

O exame especular garante a avaliação do colo uterino e vagina, além da coleta de secreção vaginal, endocervical células para o citopatológico e do colo uterino, colposcopia, entre outros. O espéculo é introduzido fechado, separam-se os grandes lábios com os dedos da mão esquerda e posiciona o espéculo com a direita, apoiando sobre a fúrcula e períneo, ligeiramente oblíquo (angulado a 75 °), assim evitando lesão da uretra, faz sua introdução de forma lenta na vagina, ao mesmo tempo que é feita uma rotação para direita até a posição transversa. O uso de lubrificantes deve ser evitado, se for essencial, pode-se usar soro fisiológico para umedecer o introito vaginal.

Inspeciona-se o conteúdo da vagina, quantidade, coloração, odor, presença de bolhas e sinais de inflamação e colo uterino, com localização, consistência, orifício externo, cistos de Naboth, ectopia, pólipos, hipertrofia, miomas paridos e focos de endometriose.

Imagem 1
Estruturas da Genitália Externa Femina



Fonte: cedidas pelo professor Dr. Humberto Belmino Chaves.

Imagem 2

Estruturas da Genitália Externa Femina



Fonte: cedidas pelo professor Dr. Humberto Belmino Chaves.

Ao expor o colo uterino e visualizá-lo, este terá aspecto puntiforme em nulíparas e fenda transversa em múltiparas. É necessário também, observar se existem nódulos ou irregularidades. Também é visualizada a junção cervicovaginal, podendo ser coletado material para a citologia cervicovaginal, conhecida como teste G. Papanicolau. A coleta é feita com a espátula de Ayre e a escova cervical (cytobrush).

Poderá ser concluído com o teste de Schiller, após limpar o colo uterino, utiliza-se solução de ácido acético a 2% e pinça todo o colo com solução saturada de iodo. Tal solução faz com que ocorra a impregnação de iodo nas células da ectocérvice, que possuem vacúolos com glicogênio, apresentando uma cor marrom escura, já em células endocervicais ou neoplásicas, não ocorrerá a impregnação e assim, a coloração será amarelo mostarda. Por fim, se houver secreção vaginal anormal, o conteúdo deve ser retirado para identificar o agente patológico.

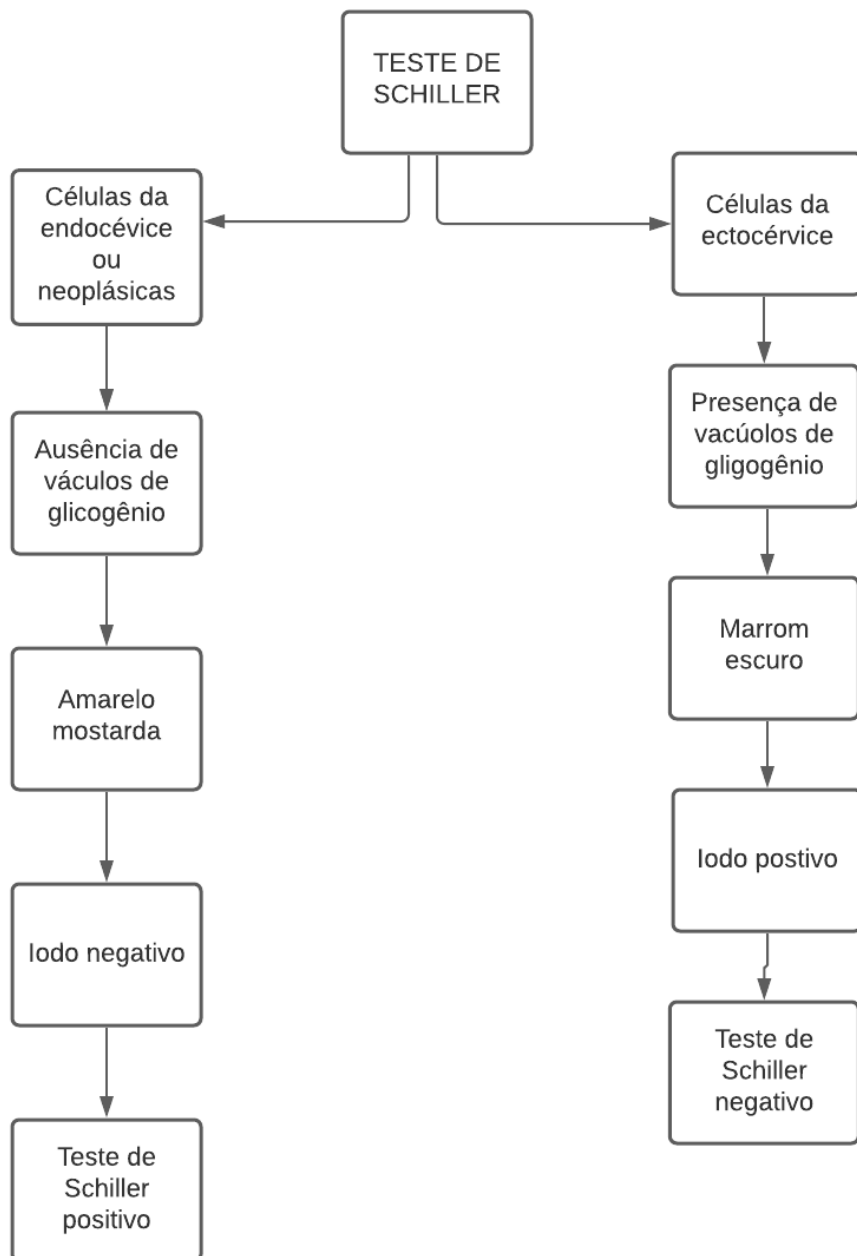
O exame a fresco é feito com a coleta de secreção vaginal, adicionado a uma gota de soro fisiológico em lâmina, e examinado em um microscópio. Podem ser identificados parasitas móveis, como *Trichomonas vaginalis*, presença de fungos do gênero *Cândida* e as denominadas “células alvo”, em

que ocorre suspeita de *Gardnerella vaginalis*, que quando adicionado uma gota de hidróxido de sódio, irão liberar aminas com odor forte.

Também é oportuno observar o muco cervical, sob a ação de estrógeno, claro, filante e com muita distensibilidade. A máxima distensibilidade ocorre na fase ovulatória, nessa ocasião, esse material ressecado, visto em microscópio, assume uma forma de “cristalização em folha de samambaia”. No caso de observar um com turvo e espesso, deve-se investigar infecções por *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis*.

Fluxograma 1

Achados e Resultados do Teste de Schiller



Fonte: Elaborada pelo autor com base nos textos do tratado de ginecologia da Febrasgo (2018).

5.3. TOQUE VAGINAL

Proporciona analisar as características da parede vaginal, colo e corpo uterino. Pode ser tanto uni-digital, quando o dedo indicador é introduzido na vagina, ou bi-digital, quando envolver os dedos indicador e médio. Pode-se fazer o uso de lubrificantes nos dedos antes de introduzi-los. Após a introdução, serão observadas as paredes da vagina, rugosidade e elasticidade, além da consciência, localização e direcionamento do colo uterino (sua consistência é cartilaginosa, durante a gestação torna-se amolecida).

A seguir, inicia-se o exame bimanual com a outra mão apoiada no hipogástrio, junto com o toque vaginal, a fim de encontrar a posição uterina. Frequentemente, o útero possuía a localização em anteversoflexão (AVF), e suas dimensões têm aspecto piriforme, porém, podem assumir outras posições: retroversoflexão (RVF) ou medioversoflexão (MVF).

O exame bimanual avalia também as dimensões das tubas e ovários, determinando se existem massas tumorais císticas, sólidas ou sólido-císticas. Os anexos podem não ser palpáveis, no caso de pacientes obesas e sempre impalpáveis no pós-menopausa. O ovário direito costuma ser palpável, já o esquerdo possui o cólon dificultando. Já as trompas e ligamentos geralmente são palpáveis quando estão aumentados. Em casos de dor à mobilização do colo uterino com dor à palpação dos anexos, suspeita-se de doença inflamatória pélvica aguda (DIPA).

5.4. TOQUE RETAL

Não é feito no exame de rotina ou em todas as consultas. Útil para avaliar pacientes com dor ou massa pélvica, suspeita de neoplasia ou endometriose, presença de sangramento ou sintomas intestinais e suspeita de tumor na região.

6. EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames realizados de rotina na consulta ginecológica são o de secreção vaginal e coleta CP de colo do útero.

A técnica da coleta de CP necessita da visualização junção escamo-colunar (JEC). Utiliza a espátula de Ayre, colocado no orifício cervical e girando a 360°. O material é colocado em uma lâmina, que foi anteriormente identificada com nome e número do prontuário da paciente. É utilizada a escova endocervical, girada a 360°. Os materiais são fixados com álcool etílico a 95% ou outra substância presente no local.

A depender da queixa, outros exames serão solicitados, podendo ser a colposcopia, biópsia do colo uterino, vulva, vagina ou biópsia de endométrio ou endocérvice. No caso de alterações da mama, podem ser solicitadas punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para CP, ou biópsia com agulha grossa para exame histopatológico.

Outro exame muito solicitado são as ultrassonografias, em que possui inúmeras indicações, como avaliação uterina, dos anexos, ciclo e monitorização folicular ovariana, avaliação de massas pélvicas e progressas ou após alguns procedimentos.

7. ÉTICA EM GINECOLOGIA

Na prática da ginecologia, a ética é referida como o comportamento individual do médico nas suas ações. No momento atual, diante de todas as transformações sofridas pela sociedade, com diferentes padrões de comportamento, cabe ao profissional médico tomar condutas baseadas na nova realidade, através dos conhecimentos éticos e morais.

7.1. RESPONSABILIDADE CIVIL E PENAL

A responsabilidade civil é instalada sempre que ocorre dano, por ação ou omissão, com relação de causa entre o dano e o ato do profissional, mas sem que o agente desejasse causar prejuízo a alguém. É a culpa fundamentada na imperícia, imprudência ou negligência.

- Culpa: conceituada como desvio ou inobservância dos padrões normais de conduta.

- Negligência: caracterizada através da inanição, indolência, passividade, um ato omissivo, o médico deixa de fazer o que deveria ser feito.
- Imperícia: falta de estudo das normas, ausência de conhecimentos técnicos da profissão.
- Imprudência: culpa comissiva. Profissional possui atitudes não justificadas, de forma precipitada e sem cautela.

A responsabilidade médica no âmbito penal é tratada quando existe infração do Código Penal. Na conduta dolosa, o agente pretende que o resultado seja danos ou assume o risco de produzi-lo. Sendo necessária punição jurídica. Alguns crimes são próprios de médicos, como omissão de notificação e fornecimento de atestado falso.

7.2. RESPONSABILIDADE ÉTICA

Define-se quando ocorre infração do profissional de um ou mais dispositivos do Código de Ética Médica (CEM). Se tais situações forem denunciadas ao CRM, os fatos serão apurados e quando existir indicação, haverá processo ético disciplinar. A responsabilidade profissional deve ser baseada em três tipos de relação: clientes, colegas e sociedade. As principais queixas na ginecologia são: assédio sexual, complicações cirúrgicas e clínicas, laqueadura tubária, falhas em diagnóstico de tumores mamários e na cauterização do colo uterino. Bem como cobrança indevida ou honorária muito cara, relação médico paciente, publicidade indevida, prescrição sem exames.

O poder de disciplinar e penalizar os médicos são exclusivamente do CRM. As sanções são iniciadas com advertência confidencial em aviso reservado, depois censura pública em publicação oficial, suspensão do exercício profissional por até 30 dias e cassação. A cassação necessita ser referenciada pelo Conselho Federal de Medicina (CFM).

7.3. PRONTUÁRIO MÉDICO

É um documento único, que contém informações, sinais e imagens registradas a partir de fatos e situações sobre a saúde do paciente e a assistência prestada, de modo legal, sigiloso e científico. É fundamental para melhor atendimento do paciente e quando necessário, atua na desejo do médico.

O preenchimento deve ser realizado de forma clara, evitando siglas ou abreviaturas pouco conhecidas. É proibido escrever à lápis, usar líquido corretor, deixar folhas em branco ou fazer anotações que não se referem aquele paciente. O documento fica sob a guarda do médico ou instituição, tendo o paciente o direito de acesso e entrega de cópias quando solicitadas. O artigo 70 do CEM, veda o médico negar o acesso.

Itens que deve conter (Resolução CFM nº 1.821/2007): identificação do paciente, anamnese, evolução diária do paciente, letra legível, assinatura e CRM, nos casos de emergências, em que foi impossibilitada a coleta da história, devem constar um relato médico completo de tudo o que foi realizado. O prontuário pode ser arquivado por até 20 anos, a partir da data do último registro.

7.4. SEGREDO MÉDICO

Está estabelecido pelos artigos 11 e 102 do CEM, assim, poderá ser quebrado em casos de dever legal, justa causa ou autorização expressa do paciente. A justa causa engloba situações em que exista uma razão superior relevante. O dever legal se limita às doenças de comunicação de forma obrigatória, outra situação específica é a comunicação a autoridade policial ou Ministério Público de crimes, principalmente de armas de fogo ou brancas. Vale ressaltar que o médico não é obrigado revelar as autoridades crimes em que o paciente possa ser processado, como aborto criminoso, por exemplo.

7.5. ASSÉDIO SEXUAL

De acordo com o CEM, nos artigos 38 e 40, é vedado ao médico desrespeitar qualquer pessoa sob seus cuidados ou se aproveitar de situações resultantes da relação médico e paciente para obter vantagens, sejam físicas, emocionais, financeiras ou qualquer natureza. Assim, durante a consulta, se a paciente exigir a presença de um acompanhante, sua decisão deve ser respeitada e estimulada, além disso, é de suma importância o médico solicitar a presença de uma terceira pessoa para auxílio, independente do sexo do ginecologista, sendo necessária explicação de todo procedimento e da presença do auxiliar.

7.6. CONTRACEPÇÃO EM MENOR DE IDADE

Segundo o parecer do CFM nº 55/2015, o médico deve proteger toda menor com idade abaixo de 14 anos com vida sexual ativa, independentemente da idade do parceiro. Seu papel é orientá-la para que não ocorra violência contra a menor. A prescrição de contraceptivos deve ser feita com análise de cada caso, justificada com a atitude mais adequada de prevenção e proteção com a menor.

7.7. ABORTO

No Brasil, o aborto voluntário ou provocado é dito como crime, já o aborto legal é permitido por lei. Não punindo abortos praticados por médicos se não houver outro meio de salvar a vida da gestante ou se a gravidez for resultado de estupro e consentido pela gestante, em casos de menor de idade, pelo representante legal.

O médico deve ter sua autonomia respeitada, não sendo obrigatório prestar serviços que não deseje, desde que esteja presente outro profissional, em casos de urgência ou sua negação não traga prejuízos a paciente.

CONCLUSÃO

Portanto, uma anamnese bem detalhada e coleta e um exame físico completo são fundamentais para uma boa hipótese diagnóstica. Ao concluir a consulta, a paciente deverá receber orientações completas do que foi encontrado e quais medidas serão tomadas. Os exames complementares só serão solicitados se houver necessidade e sempre que forem necessários explicar como funcionará e o que esperar dos resultados. Quando houver medicações prescritas, assegurar que a paciente entendeu como deve ser utilizada e orientá-la a respeito dos efeitos colaterais. A paciente deve informar todas as suas dúvidas a respeito de tudo que lhe foi apresentado. Por fim, combina-se a periodicidade das consultas e os exames preventivos a serem realizados.

REFERÊNCIAS

BEREK, Jonathan S. Tratado de Ginecologia Berek & Novak. 15 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2014.

DA SILVA, Maria Carolina Marchioni et al. Semiologia ginecológica: uma atualização no atendimento da mulher na atenção primária à saúde/Gynecology semiology: an update of the care of women in primary health care. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 65, n. 1, p. 1-11, 2020.

FEBRASGO. Tratado de Ginecologia. Elsevier, 2018.

HOFFMAN, Barbara L. et al. Ginecologia de WILLIAMS. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2014.

PASSOS, Eduardo P. et al. Rotinas em Ginecologia. 7 ed. Porto Alegre. Artmed. 2017.

CREMESP. Ética em ginecologia e obstetrícia. **Cadernos CREMESP**. 2ª ed, p 141. São Paulo, 2002.



"Que nada nos defina. Que nada nos sujeite. Que a liberdade seja a nossa própria substância."

Simone de Beauvoir

2

FISIOLOGIA MENSTRUAL

Anna Karolinna Ribeiro Souza
Maria Eduarda Mateus Borba Machado
Taianne Maria da Cruz Rocha
Marcos Antônio Eleuterio da Silva

1. INTRODUÇÃO

A mulher, ao longo da sua vida, passa por períodos importantes para o seu desenvolvimento. A infância corresponde ao primeiro intervalo percorrido até chegar à puberdade, na qual ocorre a primeira menstruação (menarca). Assim, tem-se início a idade fértil (menacme) que vai perdurar até, aproximadamente, a última menstruação, instalando-se a menopausa. Esta possui diagnóstico retrógrado, pois é confirmada após doze meses de cessada a menstruação. O período que a circunda é chamado de perimenopausa e representa uma transição entre a vida reprodutiva e a não reprodutiva da mulher. Posteriormente, ocorre o climatério, período em que não há mais atividade reprodutiva ovariana e que os ciclos ovulatórios foram finalizados.

Dessa forma, observa-se que a vida reprodutiva da mulher é limitada, isso porque ao nascimento ela já possui uma quantidade de folículos predeterminada em seus ovários, cerca de 2 milhões, e muitos regredem na infância, permanecendo na adolescência não mais que 400 mil deles. Durante

esse processo, algumas das suas células germinativas se dividem e formam as ovogônias. Estas, por sua vez, também sofrem divisões para formarem os ovócitos primários que resultarão em folículos ovarianos primordiais.

Todas essas etapas da ovogênese possui início muito precoce, no que diz respeito ao desenvolvimento sexual feminino. No final do primeiro mês de vida embrionária, as células germinativas primordiais migram para os primórdios gonadais, local onde as gônadas estão iniciando o processo de desenvolvimento. Nas gônadas, essas células dividem-se e dão origem às ovogônias. Por volta da sétima semana de gestação já se observa o processo de ovogênese, momento em que as células germinativas indiferenciadas já iniciam a fase de multiplicação, esta não dura muito tempo e já se tem diversas ovogônias geradas por mitoses que rapidamente começam a crescer, o que ocorre até, aproximadamente, o sétimo mês de vida intrauterina e dá origem aos ovócitos primários que já querem iniciar a primeira divisão meiótica, chamada de divisão reducional. Assim o fazem passando pelas fases de leptóteno, zigóteno, paquíteno e diplóteno da prófase 1, mas antes de passar para a última etapa, a diacinese, todo o processo é interrompido. Esse evento é chamado de dictióteno, retomando-se a meiose, apenas, na instalação da puberdade.

Acredita-se que as células foliculares que circundam o ovócito primário secretem uma substância inibidora da maturação do ovócito (OMI) que age estacionando o processo meiótico para que a prófase não se complete até a adolescência. Pois, é na puberdade que terá início a liberação dos hormônios hipofisários (LH e FSH) que serão estimulados pelo hipotálamo a partir do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Por sua vez, a hipófise irá estimular os ovários a liberar os estrógenos, principalmente o estradiol e a progesterona (principal progestina). Tendo início, assim, os ciclos menstruais que culminam na menstruação.

Interessantemente, há de se pensar como que o processo de amadurecimento dos ovócitos não é imediatamente continuado, uma vez que ao nascimento todo o eixo endócrino de regulação do ciclo sexual, hipotálamo-hipófise-gônadas, já está formado e apto funcionalmente. Uma das razões para isso é o fato de existir uma forte supressão neuronal, efetivado através de feedback negativo, mediado pela liberação de substâncias como o

GABA, sobre os neurônios produtores de GnRH localizados no hipotálamo, mas que durante o desenvolvimento neuropsicomotor da criança, essa inibição vai perdendo força para fatores que estimulam os neurônios, o que ocorre, principalmente, através da liberação de glutamato, o que permite, por essa época, a instalação da puberdade e início de um ciclo chamado de ciclo menstrual.

2. CICLO MENSTRUAL

O ciclo menstrual das mulheres férteis ocorre de modo cíclico e está intimamente relacionado a alterações funcionais que ocorrem em, principalmente, duas estruturas, os ovários e o útero. Através da secreção extremamente orquestrada dos hormônios hipotalâmicos-hipofisários-gonadais, a mulher inicia um ciclo menstrual mensal determinado por ações sinérgicas e antagônicas, destacando-se os hormônios gonadotróficos (LH e FSH) e os hormônios ovarianos (estradiol, como principal estrógeno e progesterona, como principal progestina). Esses hormônios determinam alterações cíclicas tanto no útero quanto no ovário. Portanto, percebe-se que há dois subciclos dentro do ciclo menstrual, o ovariano e o endometrial ou uterino, que acontecem ao mesmo tempo com transformações importantes e precisas.

A duração mais comum do ciclo menstrual é em média 28 dias, variando fisiologicamente entre 21 e 35 dias. Deve-se datar dois dias importantes: o primeiro dia do ciclo que corresponde ao início da menstruação e, ao mesmo tempo, ao período chamado de recrutamento folicular. E o dia da ovulação que acontece 14 dias antes do final do ciclo. Dessa forma, tem-se que a mulher que possui ciclo de 28 dias, a ovulação vai acontecer ($28 - 14 = 14$) no décimo quarto dia do ciclo; já outra que tem um ciclo de 42 dias ($42 - 14 = 28$), a ovulação acontecerá no vigésimo oitavo dia. Antigamente, a contagem do ciclo já foi muito utilizada para evitar a concepção, método conhecido como tabelinha, pois uma vez sabendo o dia em que a ovulação aconteceria, reservava-se das atividades sexuais três a quatro dias antes e três a quatro dias depois da ovulação. Esse método não é considerado seguro para evitar a gravidez, porém pode ser utilizado para se tentar engravidar.

2.1. CICLO OVARIANO

Uma das estruturas que se destacam neste ciclo são os ovários, estes são divididos anatomicamente em uma região cortical onde estão presentes os folículos em diversos estágios de desenvolvimento e em uma região central, a medula, onde estão os vasos nutritores do órgão.

O ciclo ovariano corresponde ao desenvolvimento dos folículos até o momento da ovulação, como também à formação do corpo lúteo. Para isso, o desenvolvimento folicular requer uma ação integrada e coordenada entre o hipotálamo, a hipófise e os ovários. No ovário, o folículo dominante modula, a partir da retroalimentação positiva e negativa, a função hipotálamo-hipofisária durante o ciclo menstrual com a produção de esteroides como estradiol, progesterona e de peptídeos como ativina, inibina, fatores de crescimento, dentre outros.

A partir dessas interações hormonais, irão ocorrer as fases folicular, ovulatória e lútea do ciclo ovariano.

2.1.1. Fase folicular do Ciclo Ovariano:

No ciclo de 28 dias, a fase folicular corresponderá aos primeiros 14 dias, sendo o primeiro dia marcado pelo momento em que o ovócito primário, estacionado na fase de prófase 1, deverá ser recrutado para completar o seu amadurecimento. Salienta-se, no entanto, que ao final do desenvolvimento embrionário, observa-se que os ovócitos primários se encontram envoltos por células fusiformes achatadas e circunscritos por uma lâmina basal, passando a ser denominado, portanto, de folículo primordial.

O FSH é o hormônio responsável pelo recrutamento do folículo primordial que, em média, pode acontecer com até 20 folículos por vez, como também é responsável por induzir o desenvolvimento inicial dos folículos recrutados. Nessa etapa, ocorre um aumento do núcleo e do número de mitocôndrias, as células foliculares (ou também chamadas granulosas) sofrem mitose e formam uma camada de células cuboides; além de uma zona rica em glicoproteínas que envolve o ovócito, a zona pelúcida. A partir dessas

transformações evolutivas, o folículo primordial passa a ser denominado, agora, de folículo primário.

Em seguida, mais transformações foliculares acontecem originando o folículo secundário, o que se dá a partir da proliferação das células cuboides e da organização de camadas a partir de células do estroma (ou também chamada intersticiais), resultando na formação da teca que se divide em interna e externa. A teca interna apresenta células com características produtoras de esteroides, dentre eles a androstenediona, que se transformará em estradiol pela enzima aromatase, por ação do FSH. Já a teca externa possui células musculares lisas e feixes de colágeno. Interessantemente, observa-se que as baixas concentrações de estradiol produzidas nessa fase folicular serão responsáveis por estimular junto com o FSH, a expressão de receptores para o LH.

O LH vai ser o principal responsável pelo amadurecimento final do folículo e, juntamente com outros hormônios, favorecerá o início da ovulação. Devido à distribuição de receptores, o LH estimulará tanto as células tecais quanto as da granulosa; enquanto o FSH estimulará, apenas, estas últimas.

Com o contínuo crescimento dos folículos e das camadas celulares, as células da granulosa, passam a secretar o líquido folicular, rico em proteínas e hormônios esteroides que, se acumula entre as camadas de células e forma o antro folicular, originando-se o folículo terciário ou antral inicial. Durante a formação do antro, um conjunto de células se unem em uma região formando o cumulus oophorus, outras envolvem o ovócito formando a corona radiata. Este grupo de células acompanha o ovócito ao sair do ovário no processo de ovulação. Todos os demais folículos anteriores à formação do antro são considerados folículos pré-antrais.

Ainda nessa fase folicular antral, as células da granulosa produzem inibina que junto à produção, agora, mais acentuada de estradiol, inibem o FSH. Ressalta-se que a produção da inibina pode ser estimulada em diferentes momentos pelo FSH, LH e estradiol, o que demonstra, veementemente, os sinergismos e antagonismos inerentes à regulação do ciclo menstrual.

Em cada ciclo menstrual, um dos folículos antrais se desenvolve mais que os outros e se torna o folículo dominante, alcançando o máximo de desenvolvimento, tornando-se o folículo antral maduro ou folículo de Graaf ou,

ainda, folículo pré-ovulatório, os demais folículos recrutados vão sendo inibidos e se tornam atresícos.

Com isso, observa-se que muitos dos ovócitos primários sofrerão degeneração pelo processo de atresia e isso prosseguirá pelo restante da vida reprodutiva da mulher. Como normalmente só um ovócito é liberado pelos ovários a cada ciclo menstrual e a vida reprodutiva dura aproximadamente 40 anos, apenas cerca de 450 ovócitos serão liberados por uma mulher ao longo da vida, considerando-se um ciclo de 28 dias.

Quando o folículo pré-ovulatório está formado, significa que a ovulação está bem próxima de ocorrer. Dessa forma, cerca de 24 a 36 horas antes da ovulação, o folículo passa a secretar grandes quantidade de estradiol, o que induz a um pico de liberação LH. Esse pico é levemente reforçado pela produção basal de progesterona que só é iniciada nessa etapa do desenvolvimento folicular. Além disso, as células da granulosa produzirão ativina, a qual promoverá o retorno, em forma de pequeno pico, da produção do FSH. Esses picos são essenciais para promover a ovulação. Faz-se importante salientar que é nessa fase folicular (folículo antral maduro), mediada pelo pico de LH, que o ovócito primário completa a primeira divisão meiótica, transformando-se em ovócito secundário, originando também o primeiro corpúsculo polar, o qual sofre atresia. Estes fenômenos conjuntos serão responsáveis pelo início do processo de expulsão do ovócito secundário, ou seja, a ovulação. De maneira sequenciada, o LH também será responsável pela formação do corpo lúteo.

2.1.2. Ovulação:

A ovulação corresponde a rotura de parte da parede do folículo maduro com liberação do ovócito secundário. Ela ocorre, praticamente, na metade do ciclo menstrual e geralmente só um ovócito é liberado, mas pode acontecer de dois ou mais serem expelidos, ou ainda, ocorrer um ciclo anovulatório.

Durante o pico de LH, o fluxo sanguíneo para o ovário aumenta e proteínas do plasma causam edema. Ocorrem alterações na parede folicular, formando uma protuberância denominada estigma, a qual sofrerá rompimento

mediado pela liberação de enzimas proteolíticas lisossomais da teca externa, ocasionando saída do ovócito secundário para a tuba uterina, onde pode ser fertilizado ou degenerado e fagocitado.

O núcleo do ovócito secundário inicia a segunda divisão da meiose, prosseguindo até a metáfase 2, a qual será concluída, apenas, se houver a fertilização, o que resultaria na formação do óvulo fecundado e no segundo corpúsculo polar.

2.1.3 Fase Lútea do Ciclo Ovariano:

Após a ovulação, ainda pelo estímulo do LH, há reorganização das células da granulosa e teca interna que se transformam, respectivamente, em células granulosa-luteínicas e células teca-luteínicas que juntas dão origem a, praticamente, uma glândula endócrina temporária, denominada de corpo lúteo. Essas células modificam seus componentes e começam a secretar, principalmente, estrógenos (agora em baixas quantidades), androgênios, inibina (que será responsável pela inibição do FSH, o qual apresentou pequeno pico antes da ovulação) e progesterona (agora em grandes quantidades). Durante cerca dos 14 dias finais do ciclo, caso não ocorra a fecundação, os altos níveis de progesterona passarão a inibir o LH e como este é o responsável por manter o corpo lúteo funcional, resulta-se em degeneração lútea e formação de uma cicatriz de tecido conjuntivo denso, o corpo albicante. Esses fenômenos permitirão que os hormônios gonadotróficos voltem a ser liberados e o FSH promova novos recrutamentos foliculares.

Se ocorrer a fecundação, células trofoblásticas sintetizarão o hormônio gonadotropina coriônica humana que manterá as funções do LH, o que continuará estimulando o corpo lúteo para que seja mantida a produção de estradiol e da progesterona até ocorrer o desenvolvimento placentário, a qual ficará responsável, a partir de então, por manter os níveis hormonais.

2.2. CICLO ENDOMETRIAL

À medida que transcorrem as alterações no ovário, o útero também passa por mudanças importantes. A anatomia do endométrio é constituída por

duas camadas, a basal localizada apoiada ao miométrio e a camada funcional constituída das zonas compacta e esponjosa que se descamam durante a menstruação.

Durante o ciclo uterino são identificadas três fases: menstrual, proliferativa e secretória. Essas etapas também são fortemente influenciadas pela produção dos estrógenos e da progesterona. Estrógenos estimulando até o momento da ovulação, 14º dia em um ciclo de 28, e a progesterona com ações que ocorrem a partir da ovulação até o final do ciclo.

2.2.1 Fase Menstrual do Ciclo Endometrial:

O primeiro dia do ciclo é marcado pelo início do sangramento menstrual, ou seja, a menstruação, que poderá durar até cerca de 5 dias.

Na ausência da fertilização e implantação do embrião, ocorrerá redução nos níveis de progesterona e estradiol, e em consequência disso iniciará uma série de eventos significantes: reações vasomotoras, processo de apoptose, perda de tecido e, finalmente, a menstruação.

Inicialmente, acontecerá um processo de isquemia do tecido endometrial em que as artérias espiraladas sofrerão contrações, com isso ocorrerá necrose das paredes arteriais por bloqueio do fluxo sanguíneo naquela região. Entende-se que a vasoconstrição e contração miometrial sejam mediadas por prostaglandinas (PGF 2a e PGE2), visto que estas substâncias chegam ao seu pico durante a menstruação. No entanto, a endotelina-1 que é um forte vasoconstritor, derivado de células do estroma, também colabora com esses eventos, culminando em uma redução dos vasos espirais associado à diminuição da drenagem venosa e vasodilatação intensa.

Posteriormente, ocorrerá uma pausa da secreção glandular, provocando uma diminuição da altura endometrial e o estroma vai se tornando menos edemaciado. Após isso, o epitélio superficial e os vasos sanguíneos sofrerão uma ruptura em função de períodos extensos de contração arterial e períodos rápidos de fluxo sanguíneo. Quando ocorre o fechamento das artérias espiraladas, o sangue flui apenas para o estrato basal; então, essa descarga constituída por sangue, líquido uterino e a necrose das células estromais-

epiteliais que descamam do estrato funcional promovem uma micro-hemorragia.

É necessário pontuar que a maior parte da camada funcional do endométrio é separada da mucosa e cai no lúmen uterino, constituindo parte do fluido menstrual. O que sobrou do endométrio encolhe devido a perda de fluido intersticial. O fluxo, por sua vez, permanece por um período de 2 a 6 dias com uma perda sanguínea de 20 a 80 ml.

Logo, ao final da fase menstrual, o endométrio possui uma espessura altamente diminuída, correspondendo à camada basal e está apto para o início de um novo ciclo de reepitelização que pode ser iniciado de 2 a 3 dias após o começo da menstruação.

2.2.2 Fase Proliferativa do Ciclo Endometrial:

A fase proliferativa pode variar entre 7 e 21 dias (no ciclo de 28, geralmente ocorrerá do 5º ao 14º dia). Esta possui relação direta com a fase folicular do ciclo ovariano, sendo marcada por intenso processo de proliferação, em que transcorrerá um aumento significativo na espessura do endométrio.

Por intermédio estrogênico, o endométrio sofre grandes mudanças, o que inicialmente era formado por glândulas curtas e estreitas, com estroma compacto e com pouca atividade mitótica, passa a apresentar glândulas proliferativas, o que constitui um aspecto denso no período pré-ovulatório. Durante essa fase, o endométrio possui um epitélio colunar simples, as glândulas desse epitélio se encontram com lúmen estreito e retilíneas. As células epiteliais glandulares desencadeiam um aumento de tamanho como consequência do acúmulo de cisternas do complexo de golgi e retículo endoplasmático e com isso irá ocorrer um processo de pseudoestratificação, no qual as glândulas se apresentam cada vez mais tortuosas, em preparação para um crescimento da sua atividade secretora. Contudo, não há alteração de estroma.

Ao término da fase proliferativa, o endométrio mede cerca de 2 a 3 mm de espessura.

2.2.3 Fase Secretora do Ciclo Endometrial:

A fase secretora é mais constante com duração entre 12 e 14 dias (no ciclo de 28, geralmente ocorrerá do 15º ao 28º dia), esta fase possui ligação direta com a fase lútea do ciclo ovariano e tem início após a ovulação.

Durante esse período, o endométrio passa a receber também estímulo da progesterona, a qual foi produzida pelo corpo lúteo; e o tecido endometrial, após essas mudanças, começa a apresentar também função secretora.

Assim, as células epiteliais que já haviam se proliferado na fase anterior por intermédio do estradiol continuam sendo estimuladas por ação da progesterona. Além disso, observa-se na porção intracelular das células epiteliais um acúmulo de glicogênio, o qual vai diminuindo gradativamente em quantidade e o lúmen das glândulas ficam dilatados por produtos de secreção.

O ponto máximo desse desenvolvimento secretor ocorre em torno do sexto dia pós-ovulatório fazendo correlação com o dia de uma possível implantação. Além disso, é importante salientar que com o decorrer da fase, o estroma glandular vai se tornando cada vez mais edematoso e as glândulas tortuosas. Neste período, ocorre também modificações na vascularização endometrial em que há aumento no número e na espiralação das artérias espiraladas que são responsáveis pela nutrição do endométrio.

É importante ressaltar que a irrigação endometrial é realizada pelas artérias. Essas artérias ramificam-se em ramos menores na margem uterina e introduzem-se a cavidade miometrial, tornando-se responsáveis pela nutrição destes tecidos. Na fase secretora, o tecido glandular está com acentuado aumento e em consequência dessa ampliação da demanda metabólica, observa-se ampliação da vascularização.

Nesta fase, o endométrio chega em sua máxima espessura (cerca de 5 mm) como efeito do crescimento da mucosa, do acúmulo de secreção e do edema no estroma. Mitoses são muito raras durante a fase secretora. Portanto, ocorrerá a manutenção do desenvolvimento endometrial caso a gravidez se efetue. Todavia, se não acontecer a concepção irá ocorrer a interrupção na produção de progesterona, tendo em vista que o LH não manterá a corpo lúteo, acarretando descamação endometrial e início de um novo ciclo.

Faz-se importante destacar que os ciclos menstruais podem ter alterações na sua frequência, duração ou fluxo, fugindo assim, da sua normalidade. São alguns exemplos:

- **Amenorreia:** Intervalo entre as menstruações superior a 3 ciclos em mulheres que anteriormente possuíam regularidade na sua ciclagem ou intervalo superior a 6 meses naquelas que tinham irregularidade menstrual.
- **Oligomenorreia:** Intervalo maior que 36 e inferior a 90 dias entre as menstruações.
- **Hipomenorreia:** Fluxo diminuído (<20ml) e intervalos regulares com duração normal ou reduzida.
- **Hipermenorreia:** Fluxo aumentado (>80ml) e intervalos regulares com duração normal.
- **Polimenorreia:** Frequência das menstruações aumentadas, ocorrendo em intervalos menores que 24 dias, decorrentes do encurtamento da fase folicular ou lútea.
- **Menorragia:** Intervalos regulares, fluxo aumentado e duração prolongada.
- **Metrorragia:** Sangramentos uterinos irregulares, fluxo normal e duração prolongada.

REFERÊNCIAS

BORON, W.F.; BOULPAEP, E.L. **Fisiologia Médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

CASTEEL, C.O.; SINGH, G. Physiology, **Gonadotropin-Releasing Hormone**. StatPearls; 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558992/>. Acesso em 07 de julho de 2021.

GONÇALVES, A.S.S.; PRADO, D.S.; SILVA, L.M. **Frequency and experience in the use of menstrual cycle monitoring applications by Brazilian women**. Eur J Contracept Reprod Health Care; 2021. Disponível

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33615939/>. Acesso em 07 de julho de 2021.

HILARY, O.D. et al. **Physiology of the endometrium and regulation of menstruation**. Physiological Reviews, 2020. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00031.2019>. Acesso em 07 de julho de 2021.

HOLESH, J.E.; BASS, A.N.; LORD, M. **Physiology, Ovulation**. StatPearls; 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>. Acesso em 07 de julho de 2021.

NEDRESKY, D.; SINGH, G. **Physiology, Luteinizing Hormone**. StatPearls; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539692/>. Acesso em 07 de julho de 2021.

PORTO, C.C. **Semiologia Médica**. 8ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

THIYAGARAJAN, D.K.; BASIT, H.; JEANMONOD R. **Physiology, Menstrual Cycle**. StatPearls; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>. Acesso em 07 de julho de 2021.



"Para o trabalho que gostamos,
levantamo-nos cedo e fazêmo-lo
com alegria."

WILLIAM SHAKESPEARE

3

PLANEJAMENTO FAMILIAR

Beatriz Evangelista Leal Medina da Paz
Helena Barreto Maia Gomes

1. PLANEJAMENTO FAMILIAR

O planejamento familiar diz respeito às ações que homens e mulheres vão realizar tanto para auxiliar o planejamento e chegada de filhos, como está relacionado às formas de prevenção de uma gravidez não planejada. Ele é um direito assegurado pelo Estado a todas as pessoas por meio da Lei Nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996, a qual esclarece que "É dever do Estado, através do Sistema Único de Saúde, em associação, no que couber, às instâncias componentes do sistema educacional, promover condições e recursos informativos, educacionais, técnicos e científicos que assegurem o livre exercício do planejamento familiar." (Brasil, 1996). Dentro dessas atividades básicas estão inclusos tanto a assistência à concepção e contracepção - como assistência à infertilidade conjugal, atendimento pré-natal, assistência ao parto, ao puerpério e ao neonato, controle de doenças sexualmente transmissíveis, e o controle e prevenção dos cânceres cérvico-uterino, de mama, de próstata e de pênis, como condições apropriadas para esterilização cirúrgica.

No que refere à assistência à contracepção, temos os métodos comportamentais, métodos de barreira, anticoncepção hormonal oral, anticoncepção hormonal injetável, dispositivo intrauterino (DIU), esterilização e anticoncepção de emergência. O tipo de método escolhido depende de fatores como:

Condições econômicas. Estado de saúde. Características da personalidade da mulher e/ou do homem. Fase da vida. Padrão de comportamento sexual. Aspiraões reprodutivas. Fatores outros, como medo, dúvidas e vergonha. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

2. MÉTODOS COMPORTAMENTAIS

Baseiam-se na observação de sinais e sintomas que indiquem o período fértil feminino para evitar relações sexuais nesse período se o objetivo for não engravidar. São os métodos mais naturais, pois não há o uso de medicamentos, não possuem efeitos colaterais e são baratos, contudo, são os mais falhos, uma vez que estão suscetíveis a irregularidades menstruais, e não protegem contra infecções sexualmente transmissíveis (ISTs).

Os principais são o método de Ogino-Knaus, também conhecido como tabelinha, nele a mulher deve registrar seu ciclo por pelo menos seis meses, e deve ser evitado se houver irregularidades de mais de 10 dias de diferença entre os ciclos. Ele consiste em subtrair 18 da duração do ciclo mais curto, para saber o primeiro dia do período fértil, e subtrair 11 dias do ciclo mais longo, para saber o último dia do período fértil, sendo que os cálculos devem ser refeitos a cada seis meses.

O próximo é o método da temperatura basal corporal, no qual utiliza-se a temperatura para saber o dia provável da ovulação, devido ao aumento da liberação de progesterona pelo corpo lúteo, que atua sobre o centro termorregulador do hipotálamo, elevando a temperatura alguns décimos de grau centígrado. A metodologia consiste da mensuração diária da temperatura basal, por via oral, retal ou vaginal, determinando principalmente os dias de período infértil, que são aqueles em que podem ocorrer relações sexuais, se a intenção do casal for não engravidar.

Para evitar a gravidez o casal deve abster-se das relações sexuais com contato genital durante toda a primeira fase do ciclo (pré-ovulatório) e até a manhã do dia em que se verificar a quarta temperatura alta acima da linha base, principalmente durante os primeiros meses de uso do método. Posteriormente, sendo possível prever a data da ovulação com base nos registros anteriores, a abstinência sexual pode ficar limitada ao período de 4 a 5 dias antes da data prevista da ovulação e até a manhã do 4º dia da temperatura alta. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O seguinte método é o do muco cervical ou de Billings, que leva em conta as alterações no muco cervical durante o período ovulatório, consequentes à ação do estrogênio. No período ovulatório o muco apresenta aparência mais fluida, transparente - semelhante à clara de ovo - com mais umidade, após isso, ele fica espesso, grumoso e escasso. É preciso observar diariamente sua aparência, e manter em abstinência do primeiro dia de percepção do muco até a quarta noite após o ápice, que marca o início do período infértil. Assim como os outros métodos comportamentais, não é altamente confiável.

O método sintotérmico é a combinação de métodos: o muco cervical e o da temperatura basal, juntamente com sinais e sintomas, como sensibilidade mamária e mudanças de humor, a fim de garantir maior segurança. A abstinência dura do 1º dia do ciclo até o 4º dia após o pico das secreções vaginais ou o 3º dia após o aumento da temperatura. Nesse método, também é preciso refazer os cálculos a cada 6 meses.

Existe, também, o método da lactância com amenorreia (LAM), que além de ser um modo de contracepção, apresenta benefícios à prole. Ele consiste na amamentação exclusiva por 3 meses, onde a hiperprolactinemia - que ocorre devido ao estímulo de sucção - causa queda nos níveis de LH e FSH, impedindo a ovulação. O bebê é beneficiado pois o aleitamento reduz morbidade e hospitalizações. Porém, deve ser evitado o uso de chupetas, mamadeiras ou a introdução de outros alimentos que possam desestimular o estímulo de sucção e a consequente anovulação, além de não ser o recomendado para as crianças dessa faixa etária, pois podem levar ao desmame precoce. Existem três critérios obrigatórios para o uso da LAM, são eles:

1. O bebê deve ter até os SEIS MESES de vida;
2. A nutriz deve estar em AMENORREIA; e

3. O ALEITAMENTO deve ser EXCLUSIVO (dia e noite) ou quase. (FEBRASGO, 2015).

As situações que a LAM é contraindicada incluem infecção por HIV e HTLV, uso de quimioterápicos, galactosemia e fenilcetonúria (na criança).

Por fim, o coito interrompido é outro um método comportamental bastante conhecido, que consiste na retirada do pênis do canal vaginal antes da ejaculação. Porém ele possui taxas de falha elevadas, uma vez que pode ocorrer a liberação de líquido seminal com espermatozoides antes da ejaculação, o que pode levar a uma gravidez não planejada.

3. MÉTODOS DE BARREIRA

Caracterizam-se como métodos de barreira os preservativos, o diafragma e os espermicidas. Os preservativos podem ser masculinos ou femininos, os masculinos são um envoltório de látex que recobre o pênis e impedem o esperma de entrar em contato com a vagina, logo, além de método contraceptivo, também protegem contra ISTs. A camisinha masculina deve ser colocada após a ereção peniana, antes da penetração, deixando um espaço com ar em sua ponta, e retirada após a ejaculação, com o pênis ainda ereto, segurando pela sua base, para impedir a liberação do esperma, e em seguida descartado, se houver ruptura do produto, também deve ser descartado e substituído imediatamente. O preservativo feminino é um tubo de poliuretano, que possui duas extremidades, uma fechada e uma aberta, acopladas a dois anéis do mesmo material. Deve ser introduzido no canal vaginal de forma que a parte fechada precisa ficar inserida e a aberta para fora do canal, recobrando a vulva. Ele já vem lubrificado e só deve ser utilizado uma vez, inserido em qualquer momento antes da penetração e retirado após o fim da relação. Tanto a camisinha masculina como feminina podem ser utilizadas com lubrificantes à base de água, e a feminina também permite o uso de lubrificantes a base de óleo. Ambas possuem prazo de validade, que deve ser seguido à risca, e baixas taxas de falha, além de poucos efeitos colaterais, que se restringem praticamente à alergia ao material do produto.

O diafragma é um dispositivo de uso exclusivamente feminino, em formato de anel flexível coberto no centro com uma membrana de látex ou silicone em formato de cúpula, que é inserido dentro da vagina e recobre o canal vaginal. Esse

método impede a passagem do espermatozoide para o útero e pode ser associado com espermicida, que é colocado no centro do diafragma - na sua parte côncava - em contato com o colo do útero. Quando usado nessa combinação, o método possui uma boa eficácia para contracepção, e é útil para a prevenção de algumas ISTs como cervicites, mas o uso prolongado de espermicidas, que podem ser utilizados isoladamente, pode causar irritação da mucosa vaginal e cervical, aumentando as chances de ISTs, incluindo HIV. Eles devem ser introduzidos antes da relação e podem ser utilizados de forma contínua, realizando-se a adequada higienização, porém deve ser retirado apenas 8 horas após a relação. É importante lembrar que os diafragmas possuem tamanhos diferentes, logo, é preciso um acompanhamento com o médico ginecologista para definir qual o mais adequado para a paciente.

4. CONTRACEPTIVOS HORMONAIS COMBINADOS

Dentro da anticoncepção hormonal combinada, temos os anticoncepcionais orais combinados (AOCs), o anel vaginal anticoncepcional, o adesivo transdérmico e os injetáveis mensais combinados.

Os primeiros são aqueles que possuem estrogênio e progestagênio no mesmo comprimido, sendo que dos estrogênios o principal é o etinilestradiol - mas também existem outras formulações disponíveis com estrogênios naturais, como estradiol e valerato de estradiol. Dentro dessa classe pode-se subdividir as pílulas em monofásicas, bifásicas ou trifásicas, as monofásicas possuem as mesmas doses de estrogênio e progestagênio nos comprimidos, as bifásicas possuem duas doses diferentes dos hormônios e as trifásicas possuem variações triplas. Eles podem ainda ser classificados como de baixa ou de alta dose, de acordo com o estrogênio, sendo os de baixa dose aqueles com concentração menor que 50 mcg de etinilestradiol, e de primeira, segunda ou terceira geração, de acordo com o progestagênio, os de primeira geração possuem levonorgestrel associado a 50 mcg de etinilestradiol, os de segunda são os combinados com doses menores do estrogênio, e os de terceira são aqueles com desogestrel ou gestodeno.

As pílulas combinadas agem bloqueando a ovulação. Os progestagênios, em associação aos estrogênios, impedem o pico do hormônio luteinizante (LH), que é responsável pela ovulação.

Este efeito é chamado de bloqueio gonadotrófico, e é o principal mecanismo de ação das pílulas. Existem ainda efeitos acessórios que também atuam dificultando a concepção, como a mudança do muco cervical, que torna mais difícil a ascensão dos espermatozoides, a diminuição dos movimentos das trompas e a transformação inadequada do endométrio. Todos estes efeitos ocorrem com o uso de qualquer contraceptivo combinado, determinando sua eficácia. (FEBRASGO, 2015).

O modo de uso é feito de forma que a cartela deve ser iniciada no primeiro dia do ciclo menstrual, no pós-parto, se não houver amamentação, ele pode ser iniciado de 3 a 6 semanas após o parto, após o 6º mês pode ser utilizado mesmo amamentando se não houver gravidez, e em caso de aborto após 7 dias ou quando excluir a chance de gravidez. Os AOCs geralmente possuem pausas após cada cartela, que variam dentre eles, sendo que alguns não precisam de pausa pois contêm drágeas com substâncias inativas ou com menor dose e outros que são contínuos. Para que haja a eficácia plena, o comprimido deve ser tomado todos os dias no mesmo horário, se houver esquecimento a eficácia diminui.

Por ser um método hormonal, possui contraindicações, como trombofilia, histórico de AVC, hepatite viral ativa, entre outros, e efeitos colaterais, que podem incluir náuseas, enxaquecas, sangramento irregular, também conhecido com *spotting*, acme e mastalgia, sendo esses os mais comuns, logo. Também vale ressaltar que a fertilidade retorna assim que o medicamento é interrompido, logo, é um método que precisa de acompanhamento constante do médico ginecologista, tanto para eleição, como para manutenção.

O anel vaginal anticoncepcional é um dispositivo em formato de anel flexível que contém hormônios (2,7 mg de etinil estradiol e 11,7 mg de etonogestrel) com liberação diária e é inserido dentro do canal pela própria paciente. Seu modo de uso requer a inserção entre o 1º e 5º dia do ciclo menstrual - sendo importante o uso de métodos de barreira nos primeiros 7 dias de uso. O anel possui duração de 3 semanas e após esse período deve ser feita uma pausa de 7 dias e ele deve ser substituído por um novo, no mesmo horário em que o 1º foi posto. Assim como os ACOs, ele atua inibindo a ovulação, apresentando eficácia semelhante, assim como os riscos, sendo bem aceito pelas mulheres pela facilidade de uso e melhor controle de sangramento.

Em relação ao adesivo transdérmico, ele possui o mesmo mecanismo de ação dos AOCs, com contraindicações, riscos e benefícios semelhantes, porém, como é um dispositivo de liberação diária de hormônios (20 mg de etinilestradiol e 150 mg de norelgestromina), é mais cômodo, sem chances de esquecimento, além de menos efeitos gastrointestinais. Pode ser iniciado em três esquemas diferentes: no primeiro dia do ciclo, no primeiro domingo após a menstruação ou no dia da prescrição - desde que a possibilidade de gravidez esteja descartada, sendo um adesivo a cada 7 dias, com alternância dos locais de aplicação, por 3 semanas consecutivas e retirando os três após 21 dias, podendo aguardar 7 dias para sangramento ou fazer esquema de uso contínuo.

Para finalizar a anticoncepção hormonal combinada existem os injetáveis mensais combinados, que também possuem estrogênio e progesterona, no Brasil, existem três formulações diferentes: o acetato de medroxiprogesterona 25 mg com cipionato de Estradiol 5 mg; enantato de noretisterona 50 mg com valerato de estradiol 5 mg; e algestona acetofenida 150 mg associada a enantato de estradiol 10 mg, cada um possui um modo de uso específico. Eles atuam de modo diferente dos outros métodos hormonais, nesse caso, o progestogênio age principalmente inibindo a produção e liberação de LH (ação central), o que causa a inibição da ovulação, enquanto o estrogênio também atua centralmente, bloqueando a produção e liberação do FSH, evitando o crescimento folicular. É um método altamente eficaz, que possui alguns benefícios, pelo uso de estrogênios naturais e por possuir menos chance de falha por meio de esquecimento, porém a fertilidade só retorna em média um mês a mais que os outros métodos hormonais mensais.

5. ANTICONCEPÇÃO COM PROGESTÁGENOS

As pílulas de progestagênios (PSPs) ou minipílulas, são comprimidos que contêm apenas os progestagênios, sem os estrogênios, logo, seu uso é indicado quando não há possibilidade da mulher fazer uso deles.

No Brasil, encontra-se as seguintes formulações: noretisterona de 0,35 mg/dia, linestrenol de 0,5 mg/dia, levonorgestrel 0,030 mg/dia e desogestrel de 75 mcg/dia, sendo que as embalagens contêm 28 ou 35 pílulas, como todos os comprimidos iguais (FEBRASGO, 2015). Seu modo de uso deve ser feito

continuamente, sem atrasos, com maior eficácia durante a lactação, não sendo tão competente fora desse período. O retorno da fertilidade é imediato após a interrupção, e possui alguns benefícios como redução da mastalgia e da dismenorrea.

A utilização dos progestágenos isoladamente também pode ser administrada sob forma de injetáveis de liberação lenta, com duração de 2 a 3 meses, sendo o principal o acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D) de aplicação intramuscular, que não apenas altera espessura endometrial e muco cervical como bloqueia o pico de LH, inibindo a ovulação, além de alterar menos as taxas de FSH, com altas taxas de eficácia, melhor que as dos AOCs. Apresentam menor risco de câncer endometrial e efeito protetor contra leiomiomas uterinos, mas também efeitos colaterais como sangramentos irregulares, sensibilidade mamária, cefaleia e acne, além de serem contraindicados em casos de câncer de mama atual.

6. IMPLANTES SUBDÉRMICOS

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), incorporou o implante de etonogestrel, como parte da política de planejamento familiar, em mulheres entre 18 e 49 anos em condições específicas, tais como pacientes com HIV/AIDS em uso de dolutegravir. A substância é um análogo da progesterona, liberada em pequena quantidade pelo implante, que é inserido abaixo da pele do braço e atua impedindo a ovulação e espessando o muco cervical, podendo permanecer por até 3 anos.

7. DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Existem diferentes tipos de dispositivos, como os inertes, como o DIU de cobre, que é um fio de cobre corado com prata, que não possui hormônio e atua causando reações morfológicas e bioquímicas ao endométrio, produzindo resposta inflamatória e liberação de citocinas, reduzindo a motilidade espermática sem alterar a ovulação. Possui riscos, mas pode ser utilizado por qualquer mulher sem contraindicações, por ser seguro, reversível e de longo prazo. É inserido pelo médico dentro do útero, com ou sem procedimento anestésico, assim como sua

remoção. Nos primeiros meses é comum observar sangramento irregular ou aumentado, que pode diminuir com o tempo.

Outro dispositivo é o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, que libera 20 µg da substância por dia, que vai reduzindo, até o fim do tempo adequado de uso, que é de 5 anos. Possui vários mecanismos de ação, são eles: efeito antiproliferativo no endométrio, espessamento do muco cervical, inibição da resposta ao estradiol (devido aos altos níveis de progestagênio circulantes) e da proliferação endometrial. Possui uma elevada eficácia, e alguns benefícios, dentre eles a manutenção da lubrificação vaginal, amenorreia e pode ser uma alternativa para histerectomia e ablação endometrial.

Os dispositivos intrauterinos devem ser colocados durante o período menstrual ou até 48 horas do pós-parto, sendo necessário a realização de exames requeridos pelo ginecologista antes da sua inserção. Como complicações, eles podem causar perfuração uterina, sofrer deslocamento ou expulsão, gravidez ectópica e doença inflamatória pélvica, por isso é importante sempre o acompanhamento médico após a escolha desse método.

8. CONTRACEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

É o método utilizado quando há falha ou não utilização de nenhum outro tipo de dispositivo contraceptivo, ou em caso de violência sexual, a fim de evitar gravidez não planejada e consequentes abortos induzidos. De forma geral, são seguros e eficazes, e não apresentam muitos efeitos colaterais se utilizados adequadamente, porém quanto mais tempo passar após a relação até o uso do medicamento, menor sua eficácia.

Os mais comuns são o método de Yuzpe e o contraceptivo com levonorgestrel isolado. O de Yuzpe é um tipo de contraceptivo combinado com 100 mcg de etinilestradiol e 500 mcg de levonorgestrel, que devem ser tomados em duas doses com intervalos de 12 horas entre as tomadas, sendo a primeira administrada o mais próximo possível da relação sexual e no máximo após 72 horas. Se tomado antes de 12 horas do intercurso, possui taxa média de gestação de 1,2%, revelando uma boa eficácia.

O contraceptivo com levonorgestrel isolado possui 1,5 mg e deve ser tomado em dose única ou fracionado em duas tomadas, a segunda 12 horas após

a primeira, sendo que as duas formas apresentam a mesma eficácia e efeitos adversos. Esse método apresenta eficácia levemente maior que o de Yuzpe, principalmente até o 5º dia da relação, logo, seu uso é recomendado nesse período.

A depender da fase do ciclo menstrual, os métodos possuem mecanismos de ação diferentes, impedindo ou retardando a ovulação (quando na primeira fase) ou impedindo a fecundação (quando na segunda fase). O conhecimento dos modos de ação dos contraceptivos de emergência é importante para desmistificar pensamentos religiosos, pois não há a atuação destes após a fecundação, logo, não possuem atividade abortiva.

Os métodos de emergência servem para usos isolados, em casos de real necessidade, não devendo ser utilizados de forma contínua como métodos contraceptivos. Seus efeitos adversos mais comuns são náuseas e vômitos, vertigem, cefaleia e mastalgia.

9. MÉTODOS CIRÚRGICOS

Podem ser realizados tanto em homens como em mulheres, sob algumas condições impostas pelo artigo 10º da Lei Nº 9.263/96, sendo necessários os seguintes requisitos: capacidade civil plena, maior de 25 anos de idade ou pelo menos dois filhos, prazo mínimo de 60 dias entre a expressão da vontade de esterilização e o procedimento em si, risco à vida ou à saúde da mulher ou do futuro concepto (com necessidade de relatório escrito e assinado por dois médicos), se houver sociedade conjugal é necessário o consentimento de ambos os cônjuges, e a vontade deve estar registrada por escrito e autenticada. Ademais, é proibida a realização da esterilização durante o parto, aborto ou até 42 dias após o parto ou aborto, com exceção de alguns casos como pelo menos duas cesáreas sucessivas anteriores e doença de base como risco à saúde.

Quanto aos procedimentos em si, nos homens é feita a vasectomia e nas mulheres a laqueadura tubária e a salpingectomia, sendo vedada a histerectomia e a ooforectomia. A vasectomia consiste no corte dos canais deferentes, impedindo a passagem dos espermatozoides dos testículos ao pênis. É um procedimento simples e rápido, feito sob anestesia, pode ser revertido, porém, com redução da capacidade de engravidar, que diminui mais ainda ao longo do

tempo. A laqueadura tubária consiste em cortar, amarrar ou por um anel nas tubas uterinas de forma a impedir a comunicação entre ovários e útero, enquanto a salpingectomia consiste na retirada das tubas uterinas. Também pode ser revertido, a depender do método utilizado pelo médico que a realizou, mas também com baixas chances de sucesso. Esses métodos não interferem na produção hormonal de homens ou mulheres, sem efeitos colaterais a longo prazo e sem necessidade de utilização de outros métodos contraceptivos, mas lembrando que, assim como os métodos hormonais, não protegem contra ISTs. De acordo com a Lei Nº 9.263/96 realizar esterilização cirúrgica sem o cumprimento dos requisitos é crime, podendo levar de dois a oito anos de reclusão e multa, se não constituir crime mais grave, além da não notificação às autoridades sanitárias das esterilizações que realizar.

REFERÊNCIAS

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Manual de Anticoncepção**. São Paulo: 2015. 285 p. ISBN 978-85-64319-24-0. Disponível em: <https://central3.to.gov.br/arquivo/494569>. Acesso em: 16 jul. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasília). **O que é planejamento familiar?**. Biblioteca Virtual em Saúde, 30 out. 2009. Disponível em: <https://aps.bvs.br/aps/o-que-e-planejamento-familiar/>. Acesso em: 16 jul. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasília). Secretaria de Políticas de Saúde. **Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico**. 4. ed. Brasília: 2002. 150 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). **Ministério da Saúde incorpora no SUS implante para prevenção da gravidez por mulheres entre 18 e 49 anos**. 27 abr. 2021. Disponível em

<http://conitec.gov.br/ministerio-da-saude-incorpora-no-sus-implante-para-prevencao-da-gravidez-por-mulheres-entre-18-e-49-anos>. Acesso em: 16 jul. 2021.

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. CASA CIVIL. SUBCHEFIA PARA ASSUNTOS JURÍDICOS. **Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996**. Regula o § 7º do art. 226 da Constituição Federal, que trata do planejamento familiar, estabelece penalidades e dá outras providências. 12 jan. 1996. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19263.htm. Acesso em: 16 jul. 2021.



"Cada um de nós é
responsável por tudo
e por todos os seres humanos."

SIMONE DE BEAUVOIR

4

ALTERAÇÕES DO CICLO MENSTRUAL

Isabella Carvalho de Paula
Kaline Malu Gerônimo Silva dos Santos
Avha Clarice Paixão

1. INTRODUÇÃO

A menstruação consiste em um sangramento uterino natural espontâneo. O ciclo menstrual é acompanhado por alterações endometriais, visando a implantação de um embrião. Quando não ocorre a gestação o corpo lúteo regride e, paralelamente, ocorre a descamação endometrial conhecida como menstruação. Assim, quando há alterações nesse ciclo caracterizamos como distúrbios ou alterações do ciclo menstrual.

Esses distúrbios do ciclo menstrual englobam eventos que cursam com disfunção menstrual, podendo ser caracterizados tanto pelo maior ou menor fluxo menstrual quanto pela duração desse sangramento. Abaixo, pode-se verificar algumas formas de distúrbios do ciclo menstrual:

- Oligomenorreia: menstruação infrequente.
- Oligorragia: quantidade diminuída de sangramento menstrual, sendo geralmente menor do que 20 mL.

- Menorragia: quantidade aumentada de fluxo, sendo acima de 60 mL para alguns autores, enquanto outros consideram acima de 80 mL.
- Hipomenorreia: menstruação dura menos do que dois dias.
- Hipermenorreia: a menstruação dura mais do que sete dias.
- Polimenorreia: fluxo menstrual com intervalo de 15 a 18 dias.
- Proiomenorreia: ciclo com intervalos menores, entre 20 ou 25 dias.
- Opsomenorreia: fluxo com intervalos a cada 35 a 40 dias.
- Espaniomenorreia: fluxo mais longo, com intervalos acima de 45 dias, podendo chegar até a 60 dias.
- Metrorragia: fluxo sanguíneo muito irregular ou contínuo, sem ritmo.
- Amenorreia: ausência de menstruação por 180 dias ou mais.
- Menostase: interrupção brusca do fluxo menstrual.

É importante ressaltar que essas alterações só podem ser constatadas após um período de fluxos normais, sendo, portanto, alterações secundárias.

A etiologia do sangramento anormal é multifatorial e pode ser dividida em sangramento orgânico anormal e sangramento disfuncional. Dentre os fatores orgânicos estão incluídas situações correlatas da gravidez, doenças sistêmicas ou pélvicas, traumas e uso de medicamentos. Já o sangramento de origem uterina, atribuído a alterações nos mecanismos endócrinos que controlam a menstruação, ocorrido na ausência de gestação, é definido como disfuncional. Com isso, entre os distúrbios menstruais mais frequentes encontra-se a síndrome do ovário policístico (SOP) e as amenorreias que acometem mulheres de todas as faixas etárias, desde a adolescência até a menopausa.

2. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença caracterizada pela manifestação de hiperandrogenismo, ovários polimicrocísticos e anovulação em mulheres na menacme, gerando uma importante alteração no ciclo menstrual. É uma endocrinopatia mais prevalente e comum durante o período reprodutivo, sendo a causa mais comum de infertilidade por anovulação crônica. A SOP apresenta uma prevalência

aproximada de 10% das mulheres, sendo que, destas pacientes, está presente aproximadamente em 30% das mulheres com infertilidade e 90%, em média, dessas mulheres apresentam ciclos irregulares. Além disso, é uma doença de diagnóstico de exclusão, na qual são pesquisadas outras causas para os sintomas da paciente antes.

A etiologia da SOP ainda é incerta, mas alguns estudos apontam como sendo de origem multifatorial, o que associa fatores genéticos e ambientais. Dos fatores ambientais, o baixo nível socioeconômico, hábitos de vida não saudáveis e obesidade são os que mais contribuem para o aparecimento da doença. Já nos fatores genéticos, pode-se relacionar a SOP com altas taxas de hiperandrogenismo e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em parentes de primeiro grau de mulheres diagnosticadas com a síndrome.

2.1. FISIOPATOLOGIA

Apesar da Síndrome dos Ovários Policísticos ser de etiologia desconhecida, existem algumas hipóteses etiopatogênicas que foram traçadas a partir dos sintomas - hiperandrogenismo, anovulação crônica e microcistos ovarianos - manifestados pelas pacientes.

A produção e conversão de andrógenos na mulher ocorre em duas células ovarianas distintas: as células da teca e as células da granulosa. As células da teca produzem os andrógenos sob a influência do hormônio luteinizante (LH), enquanto as células da granulosa convertem, periféricamente, sob ação da enzima aromatase, esses andrógenos em estrógenos. Esse processo é comum na fisiologia feminina padrão.

No entanto, uma mulher com SOP apresenta uma desregulação nesse processo, sendo que há uma secreção inadequada de gonadotrofinas, liberando muito mais LH do que hormônio folículo estimulante (FSH). Apesar de ainda não se saber ao certo, acredita-se que essa descompensação vem de uma alteração nos pulsos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Esse hormônio, em condições normais, é liberado pelo hipotálamo em pulsos alternados, que agem na hipófise, equilibrando a síntese e liberação de LH e FSH; é importante ressaltar que o GnRH favorece a síntese de LH em altos pulsos de liberação e, em baixos pulsos, favorece a síntese de FSH. Em uma

paciente com SOP, é observado altos pulsos de GnRH, o que propicia maior liberação de LH e, conseqüentemente, inibe a liberação de FSH. Dessa forma, não ocorre a maturação do folículo ovariano e ainda há um estímulo aleatório das células ovarianas, o que propicia a formação de cistos ovarianos. Além disso, a maior síntese e liberação de LH estimula mais as células tecais, aumentando a produção de andrógenos e, conseqüentemente, os sintomas de hiperandrogenismo na paciente.

Também, a partir desse desbalanço, há o aumento da conversão periférica, até certo ponto, dos andrógenos em estrógenos. Esse aumento interfere na ovulação, uma vez que estrógenos em altas concentrações levam a uma anovulação crônica, caracterizado nos distúrbios menstruais e infertilidade.

Outro ponto importante da fisiopatologia da SOP está ligado à hiperinsulinemia. Mulheres com SOP usualmente apresentam uma sensibilidade tecidual à insulina reduzida, a partir de defeitos nos receptores insulínicos em todo organismo dessa paciente. Assim, há uma resistência periférica à insulina, acarretando o excesso desse hormônio pancreático na circulação sanguínea, o que estimula ainda mais as células da teca a sintetizar andrógenos. A insulina, também, tem influência na redução da síntese hepática da proteína carreadora de androgênios (SHBG), o que leva a um aumento da concentração de testosterona livre, contribuindo para o agravamento do hiperandrogenismo.

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SOP apresenta, usualmente, como quadro clínico irregularidade menstrual, que tem início com a menarca, e manifestações clínicas e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo.

Oligomenorreia e amenorreia são as principais manifestações de irregularidade menstrual, sendo que são definidas como, respectivamente, menos de 8 menstruações por ano e a ausência de sangramento menstrual por 3 meses.

Já como manifestações hiperandrogênicas são observados: hirsutismo, provocado pelo excesso de testosterona, que estimulam os

folículos pilosos; acne no rosto e no corpo, causada também pelo excesso de testosterona, que estimulam as glândulas sebáceas na produção de conteúdo sebáceo; e, menos comumente, alopecia androgênica, que ocorre apenas em altas concentrações hormonais.

Além disso, como o quadro clínico da SOP pode ser bastante heterogêneo, há outras manifestações clínicas como infertilidade, obesidade, acantose nigricans - que é um achado clássico da resistência periférica à insulina -, e, em casos mais graves, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e dislipidemia.

É importante ressaltar que boa parte desses sintomas, principalmente o hirsutismo e as alterações menstruais, ocorrem na puberdade.

2.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SOP é feito por exclusão, sendo que doenças tireoidianas e alterações anatômicas do trato genital devem ser pesquisadas antes.

Assim, pela de tamanha complexidade diagnóstica, alguns consensos foram realizados para estabelecer critérios adequados, sendo os principais o do National Institutes of Health (NIH), o de Rotterdam e o da Sociedade de Excesso de Androgênio - Síndrome dos Ovários Policísticos (AES-PCOS). Todos eles apresentam os mesmos critérios, mas com condições distintas. Os critérios são: hiperandrogenismo clínico ou laboratorial, disfunção ovulatória/menstrual e presença de microcistos ovarianos no ultrassom pélvico. Em todos os consensos, deve-se ter dois dos três critérios descritos acima.

O ultrassom pélvico deve ser feito, preferencialmente, via endovaginal e nele pode ser encontrado ovários com volume maior de 10 mL, com a presença de 12 ou mais folículos, que variam entre dois e nove milímetros de diâmetro. Nesse exame, ainda, é marcante a hiperecogenicidade central. É importante ressaltar ainda que apenas a ultrassonografia isolada não faz o diagnóstico, uma vez que até 20% de mulheres normais apresentam padrões ultrassonográficos sugestivos de SOP.

2.4. TRATAMENTO

A SOP apresenta tratamento não farmacológico e farmacológico. Inicialmente, deve-se optar pelo não farmacológico, com mudanças no estilo de vida, incluindo atividades físicas e adequações alimentares nos hábitos cotidianos. É esperado que com essas medidas haja a diminuição ponderal e, com isso, melhorias no hiperandrogenismo e redução da resistência insulínica.

Quando as adequações ao estilo de vida são insuficientes, como a não perda de peso ou piora à resistência insulínica, o uso de fármacos está indicado. O tratamento farmacológico deve ser individualizado e deve levar em consideração tanto os sintomas apresentados pela paciente quanto o fator do desejo de engravidar ou não.

A metformina é um fármaco de escolha para a hiperinsulinemia e pode ser utilizado tanto em pacientes que não desejam engravidar quanto naquelas que desejam. A dose varia entre 500 mg e 2000 mg por dia e é indicado para redução da resistência insulínica, regularização do ciclo menstrual, redução dos níveis de testosterona e redução ponderal.

Para as mulheres que não desejam engravidar, pode-se utilizar anticoncepcionais orais (ACO) com progestágeno antiandrogênico, como a ciproterona e a drospirenona. Já para aquelas que desejam engravidar, deve-se utilizar indutores de ovulação, como o citrato de clomifeno, de 50 a 200mg ao dia via oral, e o citrato de tamoxifeno, de 20 a 40 mg dia via oral; e inibidores da aromatase, como o letrozol, 2,5mg ao dia via oral.

Para tratar a hiperandrogenemia, utiliza-se ACO associado à antiandrogênicos, que podem ser a espironolactona (50 a 200mg ao dia), acetato de ciproterona (50 a 100mg por dia, durante 10 dias do ciclo menstrual), flutamida e finasterida.

3. AMENORREIAS

A amenorreia é caracterizada pela ausência da menstruação, no período entre a menarca e a menopausa. Assim, a investigação e o tratamento de pacientes com amenorreia são comuns na ginecologia. Com isso, a prevalência da amenorreia patológica varia de 3% a 4% em populações na idade reprodutiva, sendo a amenorreia secundária mais comum que a primária.

O ciclo menstrual é regulado por diversas interações no eixo córtico-hipotalâmico-hipofisário-ovariano, ocasionando na produção de hormônios sexuais, em especial estrógeno e progesterona, que agem sobre o endométrio e posterior a menstruação, para isso demandando adequação anatômica do útero e vagina. Com isso, uma falha em qualquer um desses pontos pode levar a irregularidades. Logo, pode-se dizer que a amenorreia, na ausência de gestação e lactação, é indicativa de uma disfunção e o tratamento adequado será de acordo com o diagnóstico etiológico correto.

Assim, a amenorreia pode ser dividida em primária ou secundária para descrever nessa ordem a ausência de menstruação sem a ocorrência de menarca ou após a menarca. Ainda que a ocorrência da amenorreia em geral representa disfunções funcionais ou anatômicas no eixo reprodutivo, a manifestação como primária ou secundária se associa a etiologias que podem, muitas vezes, ser distintas, mas no geral as causas mais comuns da amenorreia primária são a disgenesia gonadal, as anomalias anatômicas dos órgãos genitais, causas hipotalâmicas e a puberdade tardia. Já entre as amenorreias secundárias, as etiologias mais frequentes são síndrome do ovário policístico e hiperprolactinemia.

3.1. FISIOPATOLOGIA

Geralmente, o hipotálamo é responsável por gerar pulsos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que estimula a hipófise a produzir gonadotrofinas [hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), que são liberadas na corrente sanguínea. A partir disso, as gonadotrofinas estimulam o ovário a produzir estrógeno (principalmente estradiol), andrógenos (principalmente testosterona) e progesterona e esses hormônios por sua vez fazem respectivamente, ativar a aromatase nas células granulosas em volta dos oócitos em desenvolvimento para converter androgênios em estradiol, estimular o endométrio fazendo com que se prolifere, promover a maturação do oócito dominante, liberação do oócito e a formação do corpo lúteo, que produz progesterona e alterar o endométrio em uma estrutura secretora e preparar para a implantação do óvulo.

Com isso, se não ocorrer uma gestação, a produção de estrogênio e progesterona diminui, e o endométrio decompõe-se e é descartado durante a menstruação que ocorre 14 dias após a ovulação em ciclos típicos.

Quando existe comprometimento de parte desse sistema, pode ocorrer disfunção ovulatória, havendo uma interrupção do ciclo de produção de estrogênio estimulada pela gonadotrofina e das alterações cíclicas do endométrio, resultando em amenorreia anovulatória e o fluxo menstrual pode não ocorrer. No entanto, quando a ovulação pode ocorrer normalmente, como acontece nos casos de alterações anatômicas genitais que provocam obstrução da via de saída, aderências intra uterinas impedem o fluxo menstrual normal, apesar da estimulação hormonal normal.

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas das amenorreias podem variar de acordo com a etiologia. Podendo ser divididas em:

3.2.1 Causas Hipotalâmicas

Como são causadas pela queda na secreção do GnRH pelo núcleo arqueado do hipotálamo, a função ovariana e a regularidade menstrual dependem da estimulação cíclica normal pelas gonadotrofinas hipofisárias, que só ocorre em resposta à secreção pulsátil do GnRH pelo hipotálamo. Assim, um exemplo é a síndrome de Kallmann, doença genética em que a deficiência do GnRH resulta de defeito anatômico causado pela falha da migração de neurônios secretores de GnRH e axônios olfatórios para o hipotálamo, manifesta-se por puberdade tardia e amenorreia primária, com baixos níveis de gonadotrofinas, cariótipo normal (XX) e dificuldade de perceber odores (anosmia).

3.2.2 Causas Hipofisárias

Nesse caso podemos destacar a hiperprolactinemia, síndrome de Sheehan, bem como outros tumores hipofisários.

A prolactina em excesso tem como consequência a elevação dos níveis de dopamina ou o chamado fator inibidor de prolactina. Sabe-se que a dopamina é o principal neurotransmissor que diminui a ação hipotalâmica, colaborando assim para a queda do GnRH e, posteriormente, do FSH/LH. Sabendo disso, as principais manifestações são os distúrbios menstruais (ciclos espaniomenorreia e amenorreia), a galactorreia, microadenomas, menores que 1 cm, e esses quando apresentam grandes proporções podem ultrapassar os limites da sela túrcica, causando alterações no campo visual por compressão do quiasma óptico e outros sintomas resultantes do efeito de massa (cefaleia, neuropatias cranianas).

Na síndrome de Sheehan, acredita-se que após a ocorrência de infarto hipofisário e pan-hipopituitarismo após choque por hemorragia obstétrica. O vasoespasmismo das artérias hipofisárias que se segue à hipotensão pode comprometer a perfusão arterial da adeno-hipófise. Assim, as primeiras manifestações da síndrome de Sheehan são a falha na amamentação após o parto e a falha em voltar com as menstruações (amenorreia). E as outras manifestações do hipopituitarismo, como hipotireoidismo e hipofunção adrenal, ocorrem nos casos mais graves e podem determinar o óbito.

3.2.3 Causas Gonadais

A amenorreia de causa gonadal acontece pela falência ovariana ou de alguns estados intersexuais.

- **Disgenesia gonadal:** É a causa mais comum de amenorreia primária e infantilismo sexual. Esta caracteriza-se pela presença de gônadas em fita, desprovidas de elementos germinativos, e quadro de hipoestrogenismo, com elevados níveis de gonadotrofinas e pela ausência de retroalimentação negativa do estrogênio sobre o eixo hipotálamo-hipofisário. A principal apresentação clínica é a síndrome de Turner onde a maioria dos pacientes

apresentam baixa estatura, e estigmas associados como o pescoço alado, linfedema ao nascer, distúrbios do coração, rins e tórax em escudo.

3.2.4 Causas Canaliculares

Nesse caso, a paciente pode apresentar amenorreia ou criptomenorreia, também chamada de falsa amenorreia, isto é, a menstruação ocorre, mas não se exterioriza, em razão de algum obstáculo.

- **Agnesia Mülleriana:** Amenorreia pode ocorrer pela falha de canalização dos ductos de Müller, como no útero rudimentar sólido, ou pela agnesia mülleriana. É uma causa relativamente comum de amenorreia primária, no qual o desenvolvimento ovariano é normal, assim como o cariótipo. Sendo de herança poligênica/multifatorial, a agnesia mülleriana muitas vezes pode estar associada com anormalidades esqueléticas e do trato urinário, uma vez que os ductos de Müller também determinam a migração dos rins e região sacral. Sabendo disso, a principal manifestação desta é a não exteriorização da menstruação por defeitos como hímen imperfurado ou septos vaginais, com isso, por não haver a eliminação do tecido endometrial, esse pode se acumular na vagina, cavidade uterina, nas tubas uterinas ou extravasar para a cavidade peritoneal gerando um quadro de dor pélvica intensa.

- **Sinequias:** A presença de sinequias intrauterinas, decorrentes de trauma endometrial, pode, ocasionalmente, obliterar a cavidade uterina, determinando amenorreia secundária. A chamada síndrome de Asherman ocorre após curetagem puerperal ou manipulação do útero, como cesárea ou mesmo miomectomia. Além disso, as sinequias também podem ocorrer depois de qualquer cirurgia uterina, como cesariana ou miomectomia, e outros fatores também podem causar lesão endometrial, levando à amenorreia, como infecções, particularmente a tuberculose, e ainda a esquistossomose, infecções secundárias ao uso de DIU e infecções pélvicas graves.

3.3. DIAGNÓSTICO

Após excluir a hipótese de gravidez, o primeiro passo da propedêutica é identificar o local da alteração causadora da amenorreia para posteriormente proceder-se ao diagnóstico específico. Assim, evitam-se exames desnecessários. Com isso, o exame físico deve avaliar índice de massa corporal, e estágio de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, além de avaliar a presença de estigmas genéticos, como na síndrome de Turner. Na presença de manifestações androgênicas, o hirsutismo, quando presente, precisa ser classificado de acordo com o índice de Ferriman-Gallwey.

O exame genital é anormal em 15% das amenorreias primárias, logo necessita ser realizado sempre. Assim, em mulheres virgens, o diagnóstico de hímen imperfurado pode ser feito pela simples inspeção genital e o diagnóstico de vagina curta será feito com o uso de um pequeno cotonete de colheita de swab ou um histerômetro introduzido pela abertura himenal e com isso exame também indicará se há sinais de hipostrogenismo como atrofia genital.

Para a avaliação laboratorial poucas dosagens hormonais são necessárias. Assim, inicialmente as dosagens séricas de hormônio folículo-estimulante (FSH) e prolactina são suficientes. Quando existe suspeita clínica de mau funcionamento tireoidiano, pode ser incluída a dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH) e T4 livre.

Na utilização dos exames de imagem, a investigação inicial deve incluir ultrassonografia pélvica, podendo ser por via endovaginal ou abdominal, quando não houver início de relação sexual, para avaliação dos órgãos pélvicos, sobretudo nas amenorreias primárias, quando pode mostrar ausência do útero, além de permitir a identificação de malformações uterinas ou obstruções ao fluxo menstrual. Já nas amenorreias secundárias, o resultado é utilizado como condição para o diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos.

Por fim, o exame do cariótipo que é particularmente indicado nas amenorreias hipergonadotróficas, ou seja, com níveis de FSH elevados que se manifestem como amenorreia primária ou nas que se manifestam como amenorreia secundária em mulheres com menos de 30 anos. Além de ser

solicitado nas amenorreias primárias com ausência de útero e FSH normal, quando é necessário incluir dosagem de testosterona para investigar a síndrome de insensibilidade androgênica.

3.4. TRATAMENTO

A amenorreia por ser um diagnóstico sindrômico, ou seja, reflete um sintoma de diversas doenças ou afecções é necessário que o tratamento esteja vinculado à sua etiologia, bem como às expectativas da paciente, em especial, reprodutivas e sexuais.

Na hiperprolactinemia, utilizam-se os agonistas dopaminérgicos. Uma opção terapêutica é a bromocriptina empregada na dose inicial de 1,25 mg por dia durante os primeiros sete dias, a seguir a dose é aumentada gradualmente até que se obtenha o controle dos sintomas.

Nos casos de hipoestrogenismo, a conduta é variável: na amenorreia primária sem desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, começa o tratamento com pequenas doses de estrogênio e, posteriormente, aumenta a dose até o desenvolvimento mamário, com posterior inclusão de progestagênio. Já a deficiência estrogênica na mulher adulta, reposição com estrogênios conjugados ou estradiol por diferentes vias, sendo que, nas mulheres com útero, a adição de progestagênio é necessária para evitar o câncer de endométrio. Quando o hipoestrogenismo for decorrente de quadros reversíveis, pode-se proceder à reposição estroprogestativa concomitante ao tratamento específico para a causa, como exemplos as desordens alimentares ou algumas doenças crônicas, até o restabelecimento da função ovariana.

As intervenções cirúrgicas são indicadas nas neoplasias ovarianas e de suprarenal, bem como na síndrome de Cushing com presença de tumor, nas sinequias intrauterinas. Nas más-formações müllerianas o tratamento depende da malformação encontrada. E na síndrome de Rokitansky com agenesia uterina e de vagina, o tratamento pode ser cirúrgico com realização de neovagina, embora atualmente seja preferível o uso clínico de dilatadores vaginais.

Para mulheres com insuficiência ovariana prematura que desejam engravidar, é possível a gravidez com óvulo de doadora. Nas amenorreias

hipotalâmicas e hipofisárias ou nas causadas por doenças que levam à anovulação crônica, considerar a indução da ovulação com escolhas variáveis a depender, principalmente, da etiologia da amenorreia e do estado estrogênico como o citrato de clomifeno na dose de 50-150 mg/dia, iniciando a partir do 2º ao 5º dia do ciclo menstrual por 5 dias, o letrozol ou gonadotrofinas utilizadas em dose variável a depender de vários fatores, sendo importantes nesse caso a idade da mulher e o crescimento folicular.

Diante disso, a amenorreia não é um diagnóstico, mas um sintoma com diversos fatores etiológicos. Assim, o tratamento desta deve obedecer aos anseios da mulher e compreende combater o fator etiológico, o tratamento do hipoestrogenismo, o tratamento das manifestações associadas e a restauração da fertilidade.

Portanto, nem sempre a amenorreia pode ser prevenida. No entanto, mudanças no estilo de vida, como manter uma dieta equilibrada e práticas equilibradas de atividades físicas, além de combater a ansiedade e o estresse, podem prevenir episódios de amenorreia.

REFERÊNCIAS

BENETTI-PINTO, C.L.; JÚNIOR, J. M. S.; YELA, D. A. Amenorreia. n 38. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2018.

FEBRASGO. Síndrome dos ovários policísticos. SÉRIE ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FEBRASGO, nº 4, 2018.

FERNANDES, C. E.; SÁ, M. F. S. Tratado de Ginecologia FEBRASGO. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.

BENETTI-PINTO, C.L.; SOARES JÚNIOR, J.M.; YELA, D.A. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no 38/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

MARTINS, M. A. et al. Clínica Médica. 1. ed. v. 1. São Paulo: Manole, 2009.



"Sábio é quem se contenta
com o espetáculo do mundo."

FERNANDO PESSOA

5

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

Maria Lopes Lepold
Avha Clarice Paixão Soares

1. INTRODUÇÃO

O sangramento uterino anormal (SUA) representa uma condição clínica comum, sendo um problema de saúde frequente no atendimento da Atenção Primária à Saúde, que afeta até 40% das mulheres no mundo. Se considerado uma perda menstrual (PSM) superior a 80 ml por ciclo, a prevalência varia de 9% a 14% das mulheres. Quando são incluídas avaliações subjetivas e autorrelatos, a prevalência varia de 8% a 52%. Dessa forma, o SUA vem sendo reconhecido como problema de saúde pública em todo mundo, por possuir um importante impacto negativo na qualidade de vida da mulher e associar-se a elevados custos econômicos diretos e indiretos para todo o sistema de saúde, constituindo a principal indicação para procedimentos cirúrgicos ginecológicos.

2. DEFINIÇÃO

O sangramento uterino anormal (SUA) é um distúrbio em que um ou mais dos parâmetros do sangramento uterino normal está alterado, seja a quantidade, duração ou frequência. O SUA pode ser definido também como uma perda menstrual excessiva, com repercussões clínicas na qualidade de vida da mulher, seja por consequências físicas, emocionais, sociais e materiais. Termos como hemorragia uterina disfuncional ou menorragia estão abandonados, para que a descrição do quadro seja compreendida com facilidade.

Segundo a FIGO, o SUA considerado crônico, é o sangramento originado do corpo uterino na ausência de gravidez, anormal em frequência, regularidade, duração e/ou volume, em episódio que se repetem por pelo menos 6 meses. Não necessitando de intervenção médica imediata. Já o SUA agudo é definido por episódio de sangramento intenso, na ausência de gravidez, em quantidade suficiente para determinar necessidade de intervenção rápida para evitar perda sanguínea adicional. O SUA agudo pode ocorrer concomitantemente a um quadro de SUA crônico. O sangramento crônico pode causar anemia ferropriva e nos casos de sangramento intenso e agudo, pode gerar quadro hemorrágico grave.

Para que se possa compreender o sangramento uterino anormal, é necessário primeiro atentar-se para o padrão de normalidade menstrual, e alguns conceitos básicos que têm como base o sangramento uterino normal, melhor relatado no capítulo 2 deste livro, que dispõe sobre o ciclo menstrual normal.

3. ETIOLOGIAS

Durante anos, o sangramento uterino anormal teve a investigação e a conduta dificultadas pela falta de padronização e classificação das várias etiologias possíveis. Em 2011, a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), por meio do Menstrual Disorders Working Group (MDWG), publicou novas recomendações para definição e terminologia, e propôs uma nova classificação para o SUA, já aceita internacionalmente por importantes

associações de ginecologistas. O grupo desenvolveu o acrônimo em inglês PALM-COEIN de terminologia flexível para a classificação das etiologias envolvidas no SUA, em mulheres em idade reprodutiva e na ausência de gestação, de modo que as causas são divididas em “relacionadas a anormalidades estruturais uterinas” (PALM) e “não relacionadas a anormalidades estruturais uterinas” (COEIN), conforme a quadro 1.

Tabela 1– Etiologias envolvidas no sangramento uterino anormal (PALM-COEIN)

Causas estruturais	Causas não estruturais
Pólipo	Coagulopatias
Adenomiose	Ovulatória
Leiomioma	Endometriais
Malignidade	Iatrogênica
	Não classificada

Fonte: Processamento do autor.

Dessa forma, são nove categorias dispostas de acordo com a sigla em inglês: **Polyp** (pólipo), **Adenomyosis** (adenomiose), **Leiomyoma** (leiomioma), **Malignancy** (malignidade), **Coagulopathy** (Coagulopatias), **Ovulatory disorders** (disfunções ovulatórias), **Endometrial** (endometrial), **iatrogenic** (iatrogênica) e **Not otherwise classified** (não classificada).

Quanto às causas estruturais, os pólipos correspondem de 7,8 a 34% das mulheres com SUA, incluindo-se também na classificação os pólipos endocervicais, apesar da maioria ser assintomática. Já a adenomiose caracteriza-se pela implantação de tecido endometrial entre as fibras do miométrio e tem sua prevalência na SUA estimada entre 5% a 70%, grande variação em parte devido a inconsistência do diagnóstico, sendo a sua relação com a SUA ainda não totalmente esclarecida. O leiomioma por sua vez, é um tumor fibromuscular localizado no endométrio, de caráter benigno e de alta

prevalência, sendo os do tipo submucosos, sobretudo os que distorcem a cavidade uterina, mais relacionados com a SUA. Por fim a malignidade, apesar de raro, tem sua incidência aumentada na perimenopausa, devendo fazer parte de toda investigação em pacientes com SUA, atentando-se para fatores de risco como hipertensão, obesidade, diabetes, história familiar e exposição prolongada a estrógenos sem contraposição da progesterona.

Seguindo o acrônimo, nas causas não estruturais têm-se primeiro as coagulopatias, detectadas em cerca de 13% das pacientes com SUA, devendo ser feita uma anamnese orientada para o rastreio dessas condições, sendo a doença de Von Willebrand a forma mais comumente encontrada. Pacientes em regime de anticoagulação associado ao SUA também são classificadas como SUA-C. Por conseguinte, há as disfunções ovulatórias, onde deve-se incluir não só os ciclos anovulatórios, frequente em portadoras de SOP, como também os sangramentos irregulares decorrentes de outras disfunções ovulatória, como a insuficiência do corpo lúteo e o encurtamento da fase folicular da pré-menopausa. Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO), ainda que causada por fármacos como os antidepressivos tricíclicos e outros psicofármacos, também se inclui na SUA-O.

Os distúrbios endometriais, podem se apresentar como disfunções no mecanismo de homeostase local decorrente de resposta inflamatória, a exemplo do que ocorre na doença inflamatória pélvica. O aumento de prostaglandinas e plasminogênio local também pode estar envolvido. Quanto às causas iatrogênicas, se referem a sangramento secundário ao uso de anticoagulantes, contraceptivos hormonais, dispositivo intrauterino ou outras drogas. No item não-classificado, incluem-se as lesões locais ou condições sistêmicas raras que podem causar SUA, como doenças benignas do colo uterino (como ectopia), endometrites, malformações arteriovenosas, defeitos na cicatriz da cesariana, entre outras – situações ainda não totalmente relacionadas ao SUA ou condições ainda não identificadas.

4. DIAGNÓSTICO

A investigação inicial baseia-se nos achados da história clínica da paciente, portanto uma anamnese bem realizada e detalhada é indispensável,

devendo ser guiada pelo sistema “PALM-COEIN”. Dados importantes que precisam ser coletados na história clínica do paciente incluem idade, história obstétrica, história menstrual, tempo de evolução do sangramento anormal, uso de medicamentos concomitantes (como anticoagulantes, anticoncepcionais hormonais, terapia de reposição hormonal, dispositivos intrauterinos, antipsicóticos e antidepressivos), outros sintomas relacionados (como dor pélvica e distensão abdominal), presença de outros tipos de sangramento (busca de coagulopatias não diagnosticadas) tratamentos prévios realizados para a doença e cirurgias anteriores. Dentro dos questionamentos, a determinação da idade merece destaque, pois essa informação ajuda a identificar possíveis etiologias mais prevalentes na faixa etária em questão (quadro 2), redirecionando o raciocínio clínico. Diante de pacientes em idade fértil com sangramento anormal, seja agudo ou crônico, a investigação de gravidez é obrigatória visto que, complicações na gravidez são a principal causa do sangramento no menacme.

Tabela 2 – Etiologias mais frequentes de sangramento uterino anormal (SUA) de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	Principais etiologias de SUA
Recém- nascido	Privação de estrogênio materno
Infância	Vulvovaginites são as principais. Corpo estranho, traumas, infecções e tumores ovarianos também devem ser investigados.
Pós-Menarca	Prevalece a anovulação (SUA-O). Considerar também coagulopatias (SUA-C), sangramentos relacionados a gravidez, infecções (SUA-E) e traumas.

Menacme	Sangramentos relacionados a gravidez, anovulação (SUA-O), uso de contracepção hormonal (SUA-I), infecções (SUA-E) e endocrinopatias (SUA-O) são as causas mais comuns. Com o aumento da idade, aumenta a incidência de neoplasias benignas, tais quais leiomiomas (SUA-L) e pólipos endometriais (SUA-P).
Perimenopausa	A anovulação (SUA-O) volta a prevalecer, seguido das neoplasias benignas, como pólipos (SUA-P) e leiomiomas (SUA-L) e malignas (SUA-M).
Menopausa	Atrofia endometrial é frequente, assim como sangramentos devido ao uso de terapia hormonal (SUA-I) e neoplasias malignas do endométrio (SUA-M).

Fonte: Processamento do autor.

O exame físico geral, abdominal e pélvico é o próximo passo na investigação diagnóstica do sangramento uterino anormal. Alterações no exame físico ginecológico, especular e toque bimanual podem identificar lesões ou outras alterações, como dor à mobilização do útero e dos anexos. Também é importante reconhecer outros sinais que podem causar aumento do sangramento, como alterações da tireoide, como bócio e nódulos, galactorreia, sugestiva de hiperprolactinemia, obesidade, hiperandrogenismo e sinais de resistência à insulina, como acantose nigricans, que podem referir-se à síndrome dos ovários policísticos. Além disso, a presença de petéquias e equimoses podem sugerir coagulopatia, e devem ser investigadas.

Quanto aos exames laboratoriais, para todas as pacientes, solicitar hemograma completo, incluindo contagem de plaquetas, e beta hCG, para descartar uma possível anemia ferropriva e gravidez, respectivamente. A ultrassonografia transvaginal (de escolha) ou pélvica também deve ser solicitada inicialmente, para excluir causas estruturais. Para quantificar o sangramento, pode-se utilizar o *Pictorial Blood Assessment Chart* (PBAC), calculado a partir das características dos absorventes usados pela mulher durante o período de sangramento.

Os exames complementares devem ser solicitados de acordo com a história e exame clínico. A avaliação secundária pode ser realizada, quando necessário, com histerossonografia, histeroscopia e biópsia de endométrio. Causas sistêmicas devem ser pesquisadas através de tempo de sangramento e de coagulação, de contagem de plaquetas, de dosagem de prolactina e de provas de função tireoidiana. Em casos de suspeita de coagulopatias com alteração nas dosagens de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), sugere-se avaliação com hematologista e pesquisa de testes específicos para doença de von Willebrand e outros tipos. Pesquisa para *Chlamydia trachomatis* deve ser considerada quando houver fatores de risco para a infecção e a citologia oncológica deve estar atualizada.

A biópsia endometrial, seja por *pipelle*, cureta de Novak ou histeroscopia, fica reservada para casos de: mulheres sem evidência de lesão estrutural com espessamento do endométrio, especialmente nas obesas, com idade acima de 45 anos, ou na presença de fatores de risco para câncer de endométrio (obesidade, nuliparidade, DM, exposição à estimulação estrogênica sem oposição da progesterona, anovulação crônica, uso de tamoxifeno ou TH); uso de estrogênio continuamente sem oposição por progestagênio; SUA persistente, com falha das terapêuticas utilizadas e dúvida no diagnóstico. A principal função da biópsia nessas pacientes está em excluir a presença de lesões pré-malignas (hiperplasias) ou carcinoma endometrial.

Nos casos de SUA, devido à gravidade do quadro clínico, as condições de atendimento nem sempre permitem que a causa específica do sangramento seja investigada antes do início do tratamento, mas a justificativa das prováveis causas ajudará a aproximar essas mulheres. Por fim, ressalta-se que, na ausência de indicações de propedêutica adjuvante, os esforços devem ser direcionados para o início do tratamento.

5. TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é diminuir as repercussões do SUA, por meio da redução do fluxo menstrual, retornando a padrões de ciclos normais, reduzindo a morbidade e melhorando a qualidade de vida, além de manejar a fase aguda, cessando o sangramento, estabilizar a paciente e prevenir

recidivas. O tratamento por meio de terapêutica farmacológica ou medicamentosa é considerado a primeira linha a ser seguida, sempre que possível. Os tratamentos cirúrgicos tendem a ser indicados em caso de falha no tratamento conservador e para mulheres com sangramento uterino volumoso por etiologia estrutural (como pólipos endometriais, miomas submucosos). O quadro abaixo (Quadro 3) lista as opções terapêuticas para pacientes com SUA.

Tabela 3 – Opções terapêuticas para pacientes com sangramento uterino anormal (SUA)

Farmacológico hormonal	Farmacológico não hormonal	Cirúrgicas
Antifibrinolíticos (Ácido tranexâmico) Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)	Progestágenos isolados Anticoncepcionais orais combinados Análogo de GnRh Acetato de Ulipristal	Ablação endometrial Histerectomia Miomectomia/Polipectomia Embolização da artéria uterina Curetagem

Fonte: Processamento do autor.

5.1 TRATAMENTO DAS CAUSAS ESTRUTURAIS (PALM)

Os pólipos podem ser tratados por meio da polipectomia histeroscópica, opção segura, eficaz e que de forma geral oferece uma rápida recuperação às pacientes. Diante de um mioma, pode-se proceder para o tratamento farmacológico, com os mesmos medicamentos disponíveis para o tratamento de causas não estruturais, e na presença de falha terapêutica, realiza-se procedimentos cirúrgicos. A escolha do procedimento cirúrgico depende da localização, número e tamanho do leiomioma. Nos casos em que a maior parte da lesão se encontra intracavitária, a exérese pode ser exclusivamente histeroscópica, enquanto lesões com grande componente intramural devem ser assistidas por laparoscopia ou, diante de impossibilidade,

devem ser realizadas por via laparotômica, sendo a via de escolha também para aquelas que desejam manter a fertilidade.

Para a adenomiose, trata-se com histeroscopia, mas também se dá preferência ao tratamento farmacológico, semelhante ao utilizado para SUA não estruturais, tais como contraceptivos combinados, progestagênios e sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, principalmente para manter a capacidade reprodutiva. Em alguns casos de miomas uterinos que desejam preservar a fertilidade, bem como na adenomiose grave, outra técnica que pode ser utilizada é a embolização das artérias uterinas.

Já as alterações neoplásicas e pré-neoplásicas (SUA-M) possuem uma conduta particular, que varia de acordo com vários fatores, abordados nos capítulos 17 e 18 deste livro.

5.2 TRATAMENTO DAS CAUSAS NÃO-ESTRUTURAIS (COEIN)

No caso da SUA de causa não estrutural, o tratamento tem por objetivo estabilizar o endométrio ou atuar nos fatores que promovem sua agressão, por fim promovendo a cicatrização desse endométrio. Sendo assim, o tratamento pode ser medicamentoso, baseando-se na ação dos esteroides sexuais e de outros mediadores inflamatórios sobre o endométrio, além do controle hemostático do sangramento, ou cirúrgico, diante de falha no tratamento, contraindicação ou não aceitação do tratamento farmacológico, este último podendo ser por meio da ablação do endométrio ou histerectomia. O tratamento farmacológico divide-se em hormonal e não hormonal. Na abordagem inicial, o primeiro passo é determinar se há ou não desejo de gravidez. Se houver, é preciso realizar abordagem da anovulação e/ou infertilidade porventura existentes, nesse caso dando preferência para a terapêutica não hormonal.

5.2.1 Tratamento Hormonal

O tratamento medicamentoso hormonal é a primeira escolha para pacientes com SUA e sem coagulopatias.⁵ O uso do tratamento hormonal

regula o ciclo reduzindo a probabilidade de sangramento não programado ou aumentado, bem como protege o endométrio de hiperplasia/câncer. As opções neste caso são os anticoncepcionais orais combinados, progestágenos isolados, sistema intrauterino levonorgestrel (SIU-LNG), análogos de GnRh e danazol.

Os contraceptivos orais combinados constituem a primeira linha de tratamento para a maioria das mulheres com SUA de causa não estrutural, promovendo uma redução da perda sanguínea menstrual em 35% a 72%. Podem ser administrados de forma cíclica, com pausas, ou contínua. Na literatura, regimes contínuos se mostraram superiores que o uso cíclico das formulações combinadas. Deve-se levar em consideração as contraindicações para o seu uso, tais como cefaleia com aura, tabagismo e idade superior a 35 anos, hipertensão não controlada, distúrbios tromboembólicos conhecidos, histórico de doença cerebrovascular, entre outros.

Há vários derivados de progestágenos disponíveis no mercado, com diferentes doses e vias de administração (VO, intrauterina e injetável) e embora possam ser indicados para a maioria das mulheres, seu uso é particularmente relevante para as que apresentam contraindicação ou não toleram o uso de estrogênios. Seu uso também pode ser cíclico, com pausas, ou contínuo, este último possuindo um fator limitante que são os sangramentos inesperados decorrentes da atrofia endometrial. O SIU-LNG, que libera 20 µg de levonorgestrel por dia, é considerado mais efetivo para o controle do SUA do que os tratamentos orais, com menor incidência de efeitos adversos. Não há estudos suficientes para apontar o uso do implante de etonogestrel no SUA, ou evidências conclusivas do uso do progestagênio injetável de depósito. Os efeitos colaterais mais comuns com o uso dos progestágenos, que frequentemente levam à interrupção de sua utilização, são sangramentos irregulares e inesperados, principalmente nos primeiros meses de uso, ganho de peso, acne e cefaleia.

5.2.2. Tratamento não hormonal

O tratamento não hormonal é utilizado em conjunto com o tratamento hormonal ou, para pacientes com contraindicações para o uso de estrogênio

e/ou progesterona, de forma isolada. Inclui-se nesse grupo de fármacos os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e antifibrinolíticos. O uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) reduz o sangramento uterino por inibir a produção de prostaglandinas endometriais, inibindo a ciclooxigenase, que é a enzima responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Possivelmente o AINE mais estudado com essa finalidade seja o ácido mefenâmico, que proporciona redução de 25% a 50% no volume de sangramento. Os AINES devem ser iniciados no primeiro dia do ciclo até cessar a menstruação (cerca de 5 dias), não sendo indicados como tratamento isolados para sangramentos por causa ovulatória.

Dentre os antifibrinolíticos, o ácido tranexâmico é o medicamento frequentemente indicado, porém ainda há questionamentos quanto à dose, que varia conforme a literatura e as suas contraindicações. O uso desse medicamento baseia-se em estudos que têm mostrado que mulheres com aumento do fluxo menstrual podem apresentar ativação do sistema fibrinolítico durante a menstruação, com aceleração da degradação do coágulo de fibrina, formado para conter o sangramento. Dessa forma, os antifibrinolíticos agem reduzindo a fibrinólise podendo reduzir o sangramento.

Outros fármacos como danazol, gestrinona e agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH, do inglês gonadotropin-releasing hormone) são medicações que, apesar de seu grande poder em suprimir o sangramento uterino, têm seu uso limitado devido a importantes efeitos adversos e ao elevado custo.

5.3. TRATAMENTO PARA SUA AGUDO

No caso de SU agudo, é essencial estancar o sangramento, ao passo de restabelecer o equilíbrio hemodinâmico da paciente, com soluções cristalóide e coloide e, em alguns casos, transfusão sanguínea. Para isso, o manejo deve ser imediato, a fim de evitar maiores complicações, como anemia grave e choque hipovolêmico.

Existem vários esquemas com as indicações terapêuticas para o SUA agudo na literatura. De uma maneira geral, o tratamento pode ser cirúrgico ou medicamentoso, com drogas hormonais e não hormonais. O tratamento

hormonal, muitas vezes, com evidências científicas limitadas para o SUA agudo, consiste em estrogênios equinos conjugados endovenoso, progestagênios isolados em altas doses e anticoncepcionais orais (ACO) combinados, com escolha respeitando as contraindicações ao uso de estrogênio ou de progestagênio. Infelizmente, atualmente não dispomos de estrogênio para uso endovenoso em nosso país. Pode ser utilizada a Medroxiprogesterona, como progestágeno isolado, na dose de 60 a 120 mg/dia até parar o sangramento (pelo menos 2 dias), seguido por 20 a 40 mg/dia por 3 a 6 semanas. No caso do ACO combinado, contendo 30 a 35 mcg de etinil estradiol, faz-se 1 cp 3x/d até parar o sangramento (pelo menos 2 dias), após isso 1 cp/dia por 3 a 6 semanas. Atentar-se para os efeitos colaterais, como náuseas e vômitos.

Os antifibrinolíticos e AINEs correspondem ao tratamento medicamentoso não hormonal. O ácido tranexâmico é o grande representante dos antifibrinolíticos, sendo considerado tratamento de primeira linha para SUA agudo, e atua inibindo os ativadores de plasminogênio, por bloqueio competitivo aos seus sítios de ligação, diminuindo a fibrinólise, promovendo a coagulação sanguínea e diminuindo o sangramento menstrual em 34% a 54%. Ele deve ser prescrito logo no primeiro dia de sangramento, na dose de 10mg/kg 8/8 horas EV, por no máximo 5 dias. Pode ser usado em associação ao tratamento hormonal, porém deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado para eventos tromboembólicos, apesar de a incidência de trombose ser similar à das não usuárias. Os AINEs, comumente, são utilizados em associação ao tratamento hormonal, sendo eficazes na diminuição do volume do sangramento e alívio de desconforto pélvico, apresentando a vantagem de não aumentar o risco de trombose, e ter baixo custo. Pode ser utilizado o naproxeno 500mg, ácido mefenâmico 500mg ou ibuprofeno 600mg. Na suspeita ou na presença de distúrbios de coagulação, devem ser evitados.

Diante de contraindicações para terapia hormonal, ou falha na abordagem farmacológica e de acordo com a estabilidade clínica da mulher e severidade do sangramento, o tratamento cirúrgico pode ser indicado como uma segunda linha de tratamento. Dentro das opções, há a ablação endometrial, curetagem, embolização da artéria uterina e histerectomia, este

último tratamento definitivo para controle do sangramento intenso. A curetagem serve apenas para controlar temporariamente o sangramento e, após a curetagem, a terapia hormonal deve ser considerada para evitar a recorrência dos episódios. Estudos mostram o uso de sonda Folley insuflada com 30 mL como balão de tamponamento como alternativa que proporciona bom controle temporário do sangramento, mas com resultados demonstrados em estudos como relatos de casos.

REFERÊNCIAS

BENNETTI-PINTO CL. *Et al.* Sangramento uterino anormal. **Ver Bras Ginecol Obstet.** 2017; p.358–368

FERNANDES CE; SILVA DE SÁ MF. **Tratado de Ginecologia FEBRASGO.** São Paulo: Elsevier, 2018.

GONÇALVES, M. *et al.* Teleconduta: Sangramento uterino anormal. **TelessaúdeRS – UFRGS.** 2018.

PASSOS, EP. **Rotinas em Ginecologia 7** ed. Artmed, 2017.

SILVA FILHO AL. *Et al.* Sangramento uterino anormal: proposta de abordagem do Grupo Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice (HELP)*. **FEMINA**, vol. 43 nº4. Agosto, 2015.

YELA DA; BENETTI-PINTO CL. **Sangramento uterino anormal.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2018.



" Nada te perturbe, nada te amedronte
Tudo passa, a paciência tudo alcança...
A quem tem Deus, nada falta
Só Deus basta!"
SANTA TEREZA D'AVILA

6

DISMINORREIA E SÍNDROME PRÉ- MENSTRUAL

Rafaela Maria Bezerra Duarte,
Avha Clarice Paixão Soares

1. INTRODUÇÃO

O estudo da saúde da mulher foi aperfeiçoado para compreensão de sua fisiologia. Todavia, devido muitas das preocupações nessa área serem deliberadamente voltadas ao potencial reprodução das mulheres, de certa maneira reforçam os padrões sociais que podem levar a maior estigmatização. Devido a melhoria da visibilidade da mulher para além de sua função reprodutiva, a expansão dos estudos de como a fisiologia feminina pode impactar em suas relações afetivas, produtivas e de vida diária, vem sendo melhor explorada. Neste âmbito, destacam-se a Síndrome pré-menstrual (SPM) e a dismenorreia.

A SPM, também conhecida como tensão pré-menstrual (TPM), segundo Cozatti (2021) "é uma combinação de sintomas psicológicos, cognitivos, físicos e comportamentais observados na fase lútea tardia do ciclo menstrual" que podem levar a sérias influências na vida pessoal de acordo com as mudanças do ciclo. Acomete cerca de aproximadamente 48% das mulheres sendo mais comum entre 20 a 40 anos.

Tratando-se de sintomas físicos, podemos citar a dismenorreia. De acordo com Acqua e Bendlin (2015), esta é uma "palavra de origem grega, usada para caracterizar um período menstrual difícil e refere-se a dor pélvica

nesta fase, ou até 2 dias após seu fim”. Pode ser classificada em 2 principais modos: quando refere-se ao quadro de dor em cólica que acompanha o início do ciclo menstrual, porém não está associada a doença pélvica orgânica identificável, diz-se primária; já, quando possui uma causa orgânica como desencadeante, pode ser denominada de secundária.

No que tange a dismenorreia primária, sua prevalência varia de 40% a 70% quando estudadas em grupos de mulheres com idade inferior a 30 anos. Alguns especialistas dizem que 52% das adolescentes são afetadas e cerca de 10% delas ficam incapacitadas para o trabalho ou estudo por 1 a 3 dias todo mês. Diferentemente, somente 10% das adolescentes desenvolverão dismenorreia secundária, sendo mais frequente naquelas que já manifestam dismenorreia a primeira menstruação – o que destaca atenção às malformações mullerianas. Esta é mais comum em mulheres entre 30 e 50 anos e não costuma sofrer influência de casamento ou paridade.

Entre os fatores de risco comuns para a apresentação de SPM e dismenorreia estão os fatores genéticos, hormonais, dieta e estilo de vida.

Tais patologias têm destaque visto suas influências sobre a qualidade de vida das mulheres que, além do bem estar físico, emocional e suas capacidades produtivas afetadas, sofrem também com a discriminação e negligência destas queixas, devido ao processo de normalização e relativização dos problemas de saúde da mulher restringindo as preocupações ao fator reprodutivo. Por isso, faz-se imprescindível tal discussão.

2. FISIOPATOLOGIA

2.1 SÍNDROME PRÉ MENSTRUAL

A Síndrome Pré-menstrual não tem fisiopatologia totalmente esclarecida, porém, parece ter influência das alterações hormonais do ciclo menstrual sobre a fisiologia da mulher e também dos antecedentes e predisposições da paciente.

Revisitando o ciclo menstrual, pelo exposto por Santos (2020), sabemos que o “GnRH (hormônio de liberação da gonadotrofina) controla o ciclo menstrual e o ciclo ovariano, estimulando a liberação do FSH (hormônio folículo estimulante) e do LH (hormônio luteinizante)”. Estes hormônios, entre

outras funções, induzem a produção de estrógenos, e, particularmente o LH, a produção de progesterona pelo corpo lúteo.

Ainda de acordo com Santos (2020):

O bem estar de algumas mulheres é afetado negativamente logo após a ovulação, aumentando pouco a pouco com o desenvolvimento do corpo lúteo e atingindo um pico durante os últimos dias da fase lútea. Estas alterações negativas diminuem rapidamente quando a menstruação se inicia, desaparecendo dentro de poucos dias após os esteróides ovarianos alcançarem os níveis basais (SANTOS, 2020).

Habitualmente, de acordo com Ferreira et al., (2020) a progesterona pode ter efeitos relativos a “manter a pressão sanguínea normal, ao relaxar e dilatar as paredes dos vasos sanguíneos, dando passagem a um maior volume de sangue” e, segundo Santos (2018) “edema, a mastalgia e o ganho de peso, parecem ocorrer devido a ação deste hormônio nos vasos sanguíneos prejudicando a drenagem e a retenção hídrica”, o que causa a sensação de ganho de peso.

Manifestações cutâneas como acne e maior oleosidade parecem ocorrer devido a menor ação de estrógenos na segunda fase do ciclo, visto que, seus receptores presentes nos folículos pilosos, nas glândulas sebáceas e suas células basais, e nos corneócitos da barreira cutânea da pele. Quanto maiores as concentrações de estrógeno, menor a produção de sebo. Todavia, tratando-se de hormônios androgênicos vê-se uma relação oposta.

Quanto aos sintomas afetivos, alguns autores parecem atribuí-los a menores níveis de serotonina (sintomas depressivos, ansiosos e de irritabilidade) e menor suscetibilidade a ação inibitória ao neurotransmissor Ácido Gama-aminobutírico (GABA) (sintomas de irritabilidade e estresse) a nível central. A serotonina também parece ter relação com os sintomas de compulsão alimentar, pois, neste período ocorre uma redução nos níveis deste mediador. Com o maior consumo de carboidratos, aumenta-se a síntese de triptofano, que é responsável pela produção deste neurotransmissor que, por sua vez, melhora alguns sintomas como a irritabilidade, depressão e ansiedade.

Também considera-se que a função ovariana normal desencadeia efeitos bioquímicos sobre o sistema nervoso central (SNC), que atuam sobre os neurotransmissores e os sistemas circadianos que influenciam o humor, comportamento e cognição, devido a interação do sistema hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) com o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), induzindo a uma maior atividade do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e da betaendorfina.

Há ainda a ação de mediadores inflamatórios que, a nível sistêmico podem levar a sintomas como náuseas, mal-estar, cansaço e dores de cabeça e pélvica. Esse mecanismo será melhor elucidado no tópico relativo à dismenorrea.

2.2 DISMENORRÉIA

De acordo com a sua etiologia, essa fisiopatologia pode variar. No caso da dismenorrea primária a tese mais aceita é aquela ligada a ação de prostaglandinas (PGs). As prostaglandinas:

São sintetizadas por meio de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, como o ácido araquidônico, um componente comum da célula fosfolipídios de membrana. O ácido araquidônico é derivado de fosfolipídios por meio da enzima lisossomal fosfolipase A2 (GUYTON E HALL, 2020).

A estabilidade da atividade lisossomal é regulada por vários fatores dos quais um é a progesterona. Durante a fase lútea do ciclo menstrual, há uma queda de seus níveis, o que leva a um aumento do ácido araquidônico. Essa substância, seguindo a via das cicloxigenases, levará a maior produção de prostaglandinas (PGF2 α e PGE2), prostacilinas e tromboxano A2.

Ainda:

As prostacilinas, a nível uterino, provocam vasoconstrição e contração miometrial, levando à isquemia, que, conseqüentemente, provoca dor. Os mediadores inflamatórios na corrente sanguínea são responsáveis também pelos sintomas sistêmicos como mal-estar, náuseas, lombalgia,

entre outros, que frequentemente acompanham a dismenorreia (TRONCON, ROSA-E-SILVA E REIS, 2020).

Quão maior a quantidade desses mediadores, maior a intensidade desses sintomas.

Essa fisiopatologia também está presente na dismenorreia secundária, devido os sintomas comuns que as mulheres podem apresentar, porém, nesta apresentação, o destaque se dá para a patologia secundária que causando alterações locais provocaria dor na paciente, sendo as mais frequentes: endometriose, adenomiose, leiomiomas uterinos, pólipos uterinos, malformações müllerianas, doença inflamatória pélvica e massas anexiais, que, por causarem modificações na arquitetura do sistema reprodutor, podem implicar em modificações na fisiologia deste ambiente e dor.

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A SPM foi determinada pela presença de um ou mais sintomas afetivos ou somáticos na semana que precede a menstruação. A SPM, como dito por Macambira e Golino (2018) tem:

Sintomas emocionais voltados para irritabilidade e oscilações humor (incluindo ansiedade, depressão, confusão mental e explosões de raiva) e seus sintomas físicos podem incluir cansaço, ganho de peso, inchaço abdominal, seios sensíveis e inchados, tornozelos inchados, dores de cabeça, nas costas e espinhas no rosto (MACAMBIRA; GOLINO, 2018).

A ciclicidade dos sintomas faz com que sejam proeminentes durante a fase lútea tardia do ciclo menstrual, o que colocaria o início aproximadamente uma semana antes da menstruação e a eufemização destes com a decidualização do tecido endometrial.

Uma das consequências dramáticas em alguns casos de SPM é o Transtorno Disfórico Pré-menstrual (TDPM). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM V) (2014) esse transtorno se caracteriza por a “expressão de labilidade do humor, irritabilidade, disforia e sintomas de ansiedade que ocorrem repetidamente durante a fase pré-

menstrual” (fase lútea tardia) do ciclo e remitem por volta do início da menstruação ou logo depois (fase folicular), tendo que estes ocorrerem na maioria dos ciclos menstruais durante um ano.

Já a dismenorreia se apresenta por dor em região pélvica associando-se ou não a sintomas como sudorese, dores de cabeça ou irradiação da dor na região suprapúbica para costas e pernas, náuseas, vômitos e diarreia.

No que tange a dismenorreia primária, costuma ocorrer nos ciclos ovulatórios e, geralmente, começando em até 1 ano após a menarca. Numa classificação de escala de dor de 0-10, a maioria das afetadas caracteriza sua dor com notas de 4 a 7.

Já a dismenorreia secundária, é pouco frequente em adolescentes, com início dos sintomas mais de 5 anos após a menarca, piorando com o envelhecimento, e tendo achados em exames de imagem na maioria dos casos relacionados a patologias como endometriose, adenomiose, miomatose ou doença inflamatória pélvica (DIP).

Quanto ao exame físico destas, na dismenorreia primária, caracteristicamente não existem achados significativos, enquanto na secundária, a vista especular ou à palpação podem estar presentes alterações.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E TRANSTORNO DISFÓRICO PRE-MENSTRUAL

Para seu diagnóstico é necessário que a paciente apresente uma combinação de sintomas afetivos e somáticos que devem se apresentar durante a semana que antecede a menstruação. Para a SPM, sugere-se como critério de diagnóstico a existência de um dos sintomas da listados no Quadro 1, nos Critérios B e C.

Já para diagnóstico da TDPM, o DSM V (2014) sugere que na maioria dos ciclos menstruais, pelo menos cinco sintomas, citados no Quadro 1, nos Critérios B e C, devem estar presentes na semana final antes do início da menstruação, melhorando poucos dias depois do início da menstruação e tornar-se mínimos ou ausentes na semana pós-menstrual (Critério A).

Destaca-se que esses sintomas, em ambos os casos, devem estar presentes por pelo menos 1 ano na maioria dos ciclos menstruais, e devem causar prejuízo às relações e atividades de vida diária da paciente (Critério A).

4.2 DISMENORRÉIA

A anamnese e o exame físico são as principais ferramentas diagnósticas para as dismenorreias. Esses passos ajudam a diferenciar se a paciente apresenta uma dismenorreia primária ou secundária, observando os aspectos já citados nas manifestações clínicas e epidemiologia (idade do início dos sintomas, alterações nos exames físicos, melhora ou não com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Em casos de tratamento empírico com AINES sem resposta, pode-se seguir para propedêutica com exames de imagem.

Os exames de imagem devem ser solicitados quando a paciente atender aspectos que sejam indicativos de uma dismenorreia secundária, e, nestes casos, a ultrassonografia pélvica por via transvaginal (em pacientes que têm vida sexual já iniciada) deve ser o exame de escolha. A ressonância nuclear magnética pode ser útil nos casos em que for necessário complementar a ultrassonografia. Em caso de pacientes com vida sexual ativa e indicativos no exame especular, sorologias para infecções sexualmente transmissíveis também podem ser solicitadas.

5. TRATAMENTO

5.1 MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

De modo geral, embora a SPM e a dismenorreia sejam problemas que podem se apresentar individualmente, percebe-se que alguns fatores têm efeitos benéficos sobre ambos, visto que essas patologias apresentam fatores de risco em comum.

De acordo com Santos (2020), "mulheres obesas (IMC>30) e sedentárias são mais propensas aos sintomas da SPM". Consequentemente, segundo Yilmaz e Aydin (2018) "estudos apontam que 30 minutos de

exercícios aeróbicos pelo menos 3 dias por semana contribuem para a regulação do peso, humor e para melhorar os sintomas físicos como dor, náuseas e sensação de inchaço em mamas e pernas”. Silva et al., (2020) também enfatiza pilates e yoga como alternativas promissoras no alívio da dismenorreia.

A alimentação parece ter um importante papel, visto que muitas mulheres apresentam mudanças em seu comportamento alimentar ao transcorrer das fases do ciclo. Na maioria dos casos, essa compulsão alimentar acontece com alimentos doces no geral. Assim, o acompanhamento nutricional se faz recomendável para que um planejamento alimentar possa ser montado de modo eficaz, limitando o consumo de carboidratos refinados, cafeína, sal, chocolates, carne vermelha, frituras, produtos, produtos lácteos e álcool e estimulando o consumo de alimentos como peixes, frango, fibras e lipídeos bons.

Além disso, a oferta de alguns nutrientes como vitamina B6, B1, cálcio, magnésio, ferro e ômega 3, parece ser associada a alívio de muitos sintomas desconfortáveis associados a SPM e da dismenorreia, devido às ações de participação em alguns processos neurotransmissores e atividades anti-inflamatórias que essas substâncias podem desempenhar.

A aplicação de termoterapia local é associada a amenização da dismenorreia, sendo a temperatura (morna ou fria) variável de acordo com a literatura. Segundo, Silva et al., (2020), em um trabalho realizado com comparação entre compressa fria e quente, “ambos os grupos tiveram redução significativa na escala visual analógica de dor, logo após a aplicação e 30 minutos após o término da intervenção”.

Terapias complementares como acupuntura, acupressão, moxabustão, aromaterapia, massagem aromaterapêutica e massagem terapêutica também são descritas como seguras e eficazes na melhoria da qualidade de vida e na promoção de analgesia leve em pacientes que apresentam dismenorreia primária.

Além disso, a terapia cognitiva comportamental (TCC) parece ser um bom meio de conscientização e tranquilização da mulher a respeito dos efeitos de seu ciclo menstrual sobre o próprio corpo, de modo a ajudá-la a lidar com as dificuldades que pode enfrentar em determinados períodos.

Por último, mas não menos importante, a cessação do tabagismo, devido aos diversos efeitos deletérios apresentados pelo tabaco é recomendada.

5.2 MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Nos casos de SPM com extremo comprometimento medidas farmacológicas como o uso de antidepressivos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) pode ser uma medida cabível, principalmente nos casos de TDPM. O antipsicótico quetiapina é utilizado pela resposta inadequada dos ISRS para SPM/TDPM.

As primeiras medicações utilizadas no tratamento da dismenorreia foram os antiespasmódicos ou parassimpaticolíticos. Estas drogas, como dito por Alves et al., (2016) “atuam nos plexos parassimpáticos, exercendo atividade na musculatura lisa do trato gastrointestinal, geniturinário e vias biliares”, sendo uma das drogas mais conhecidas a Escopolamina. Ainda são utilizadas, porém, não são tratamento de primeira linha devido outras terapêuticas de melhor eficácia.

Todavia, devido a natureza da dor na dismenorreia primária, o uso de AINES parece ser a primeira escolha para seu tratamento, normalmente apresentando boa resposta ao controle da dor quando iniciada a terapêutica 2-3 dias antes do início da menstruação mantendo o uso pelos primeiros dois a três dias da menstruação. Deve-se atentar ao fato de que os fármacos não seletivos para cicloxigenase 2 atuam também diminuindo a formação de prostaglandinas necessárias à proteção gástrica, o que pode causar efeitos deletérios.

Em caso de pacientes com contraindicação ao uso de AINES e sem desejo de gestação no momento e que também visem controlar sintomas relativos a SPM, podem ser utilizados os contraceptivos hormonais uma vez que bloqueando as alterações fisiológicas do eixo HHG, evitam as variações que levam a diminuição de progesterona e aumento de precursores pró inflamatórios e as demais possíveis mudanças decorrentes da variação de interação do eixo.

Todavia, não há consenso quanto ao tipo de combinação hormonal mais eficaz no tratamento da dismenorreia, sendo a mais indicada aquela opção que ofereça conforto e praticidade a paciente, podendo estas serem desde combinações orais até dispositivos intrauterinos ou transdérmicos de liberação prolongada. Deve-se atentar também às contraindicações em caso de patologias pró-coagulatórias ou uso concomitante de cigarro.

5.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO

No caso de pacientes refratárias ao tratamento medicamentoso e medidas não farmacológicas, a reavaliação com inclusão de outras medidas propedêuticas pode indicar causa subjacente que justifique uma dismenorreia secundária, possivelmente tratável com intervenções cirúrgicas. Quando esta estiver indicada, preferencialmente deve-se considerar as técnicas de laparoscopia. Não há aplicabilidade cirúrgica para o tratamento da dismenorreia primária isolada, visto que não há evidências do benefício de técnicas previamente utilizadas.

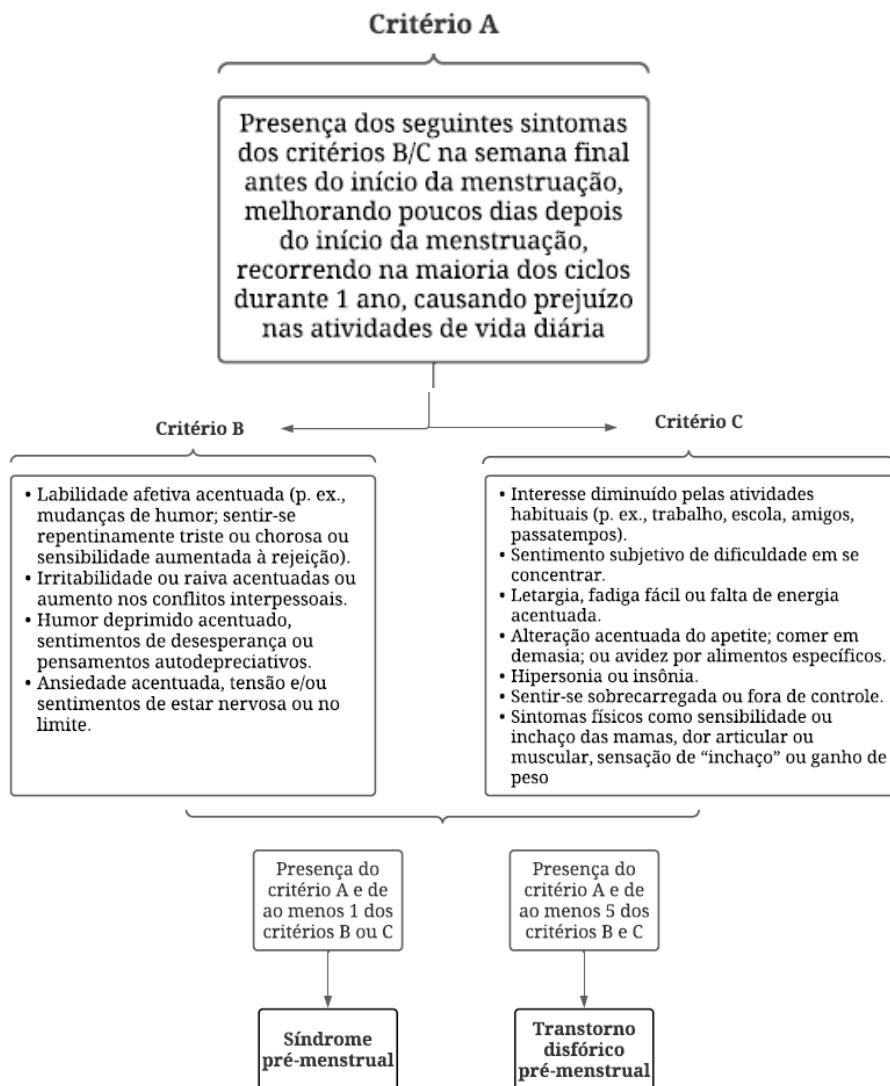
6. PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO

A manutenção do bem estar da mulher durante as mudanças do ciclo menstrual está diretamente ligada aos cuidados mantidos não só na fase lútea tardia quando são percebidos os maiores efeitos desconfortáveis. Assim, o contínuo cuidado com a dieta, prática de exercícios físicos, terapias integrativas complementares e TCC são boas iniciativas em busca desses alvos.

Além disso, o acesso regular a atendimento de saúde auxilia na detecção precoce de distúrbios que podem vir a acarretar em dor e demais complicações.

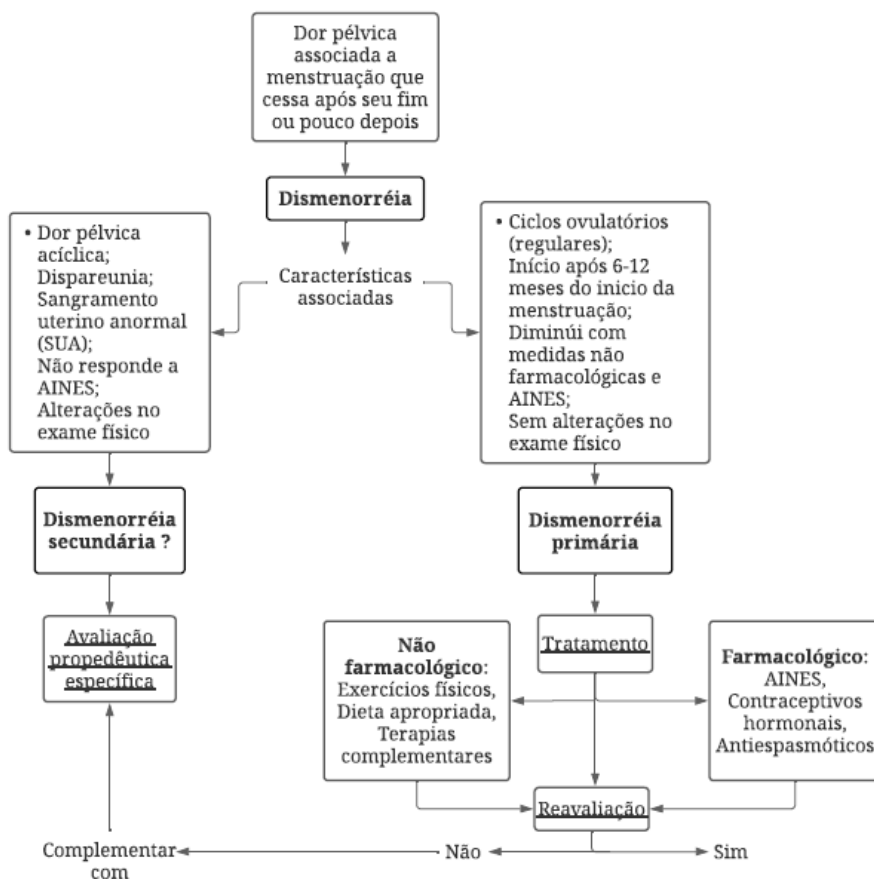
Espera-se então que, dentro dos atuais avanços da medicina, a qualidade de vida feminina venha a sofrer o mínimo de impactos e desconfortos possíveis devido às alterações do ciclo menstrual, para que dessa forma, cada dia mais mulheres possam alcançar seu melhor nível de produtividade, sem interferências ou julgamentos por serem o que são.

Fluxograma 1: Critérios para diagnóstico (segundo DSM V) de SPM/TDPM



Fonte: Adaptado de DSM V, 2014

Fluxograma 2: Sistema para diagnóstico e tratamento de dismenorreias



Fonte: Adaptado de TRONCON; ROSA-E-SILVA; REIS, 2020

REFERÊNCIAS

ALVES, Thais Piola et al. **Dismenorreia: diagnóstico e tratamento**. 2016.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

CASSIMIRO, Fernanda Larralde. **Aspectos nutricionais e metabólicos da tensão pré-menstrual**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso; (Graduação em Nutrição) - Centro Universitário de Brasília; Brasília, 2018.

CONSELHO CIENTÍFICO; BONETTO, Darci Vieira da Silva. Dismenorreia Primária em Adolescentes: estado da arte. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, 2019

COSTA, Milenia Fontinele et al. Transtorno disfórico pré-menstrual: entendendo um adoecimento exclusivamente feminino. **Humanidades & Inovação**, v. 7, n. 4, p. 361-369, 2020.

DALL'ACQUA, Roberta; BENDLIN, Tania. Dismenorreia. **Femina**, Paraná, v.43, p. 273-276, 2015.

DA SILVA, Bianca Aparecida Brito; SALLES, Thamyris Alexandre; GUEDES, Glauteice Freitas. Terapias não farmacológicas utilizadas para alívio da dismenorreia primária: Revisão integrativa. **Revista Uningá**, v. 57, n. 4, p. 101-118, 2020.

DA SILVA, Lorena Kemily Vieira et al. Alteração hormonal no período reprodutivo. Pró-Reitora de Pós-Graduação, **Pesquisa e Extensão**, p. 24.

DOS SANTOS, Gyan Karla Advíncola; SILVA, Natália Cristina de Oliveira Vargas; ALFIERI, Fábio Marcon. Efeitos da compressa fria versus quente sobre a dor em universitárias com dismenorreia primária. **BrJP**, v. 3, n. 1, p. 25-28, 2020.

DOS SANTOS, Natália Ribeiro Lima. Prescrição de exercício físico para mulheres durante as fases do ciclo menstrual. **Anais da Jornada de Educação Física do Estado de Goiás** (ISSN 2675-2050), v. 1, n. 1, p. 278-282, 2018.

FERREIRA, Elisana C. et al. **Atuação da drenagem linfática manual na redução do edema em gestantes: uma revisão de literatura**, 2020, 16, Trabalho de Conclusão de Curso, Centro Universitário Uni Guairacá, Sergipe, 2020.

FERREIRA, Sarah Rodrigues; MANNARINO, Ludmila Amitrano; DE ALMEIDA, Alexander Pedroza. Alterações hormonais durante o ciclo menstrual e a síndrome pré-menstrual. **Pesquisa & educação a distância**, n. 11, 2018.

GUIMARÃES, Inês; PÓVOA, Ana Margarida. Dismenorreia primária: Avaliação e tratamento. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 42, n. 8, p. 501-507, 2020.

HALL, John E .; HALL, Michael E. **Guyton e Hall livro-texto de fisiologia médica e-Book** . Elsevier Health Sciences, 2020.

MACAMBIRA, Magno Oliveira; GOLINO, Hudson. Evidências de validade da escala de síndrome pré-menstrual. **Avaliação Psicológica**, v. 17, n. 2, p. 180-187, 2018.

MENDES, Natalia Alves; DE SOUZA, Anderson Pereira. Alterações Fisiológicas relacionadas à Síndrome da Tensão Pré-Menstrual na vida da mulher. **Revista de psicologia**, v. 10, n. 33, p. 01-09, 2017.

MUNDIM, Maria Luísa Eleutério; DE SOUZA, Milena Polizelli Leite. A Transformação da percepção da menstruação entre gerações. **Tensões Mundiais**, Ceará, v. 17, n. 33, 2021.

ORRA, Layla Nasser; FERRAZ, Renato Ribeiro Nogueira. Avaliação dos aspectos nutricionais e preferências alimentares relacionadas à tensão pré-menstrual. **International Journal of Health Management Review**, v. 5, n. 2, 2019.

SANTOS, Luana Brito dos. **Dismenorreia e funcionalidade em mulheres adultas do nordeste brasileiro**. 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Rio Grande do Norte, 2020.

TAMASHIRO, Leiliane Aparecida Diniz et al. **Síndrome Pré-menstrual E Transtorno Disfórico Pré-menstrual: A Terapia Cognitiva Comportamental Como Tratamento**. 2019.

TRONCON, Júlia Kefalás; ROSA-E-SILVA, Ana Carolina Japur de Sá; REIS, Rosana Maria dos. Dismenorreia. **Femina**, Paraná, v.48, n.9, p. 519-523, 2020.

VERA, Mariana Arias Avila; DE ARAUJO, Geovanna Braz. Perfil epidemiológico e clínico de mulheres brasileiras com dismenorreia. In: XXVII CIC e XII CIDTI. 2021.

WOLPE, Luisa; GRANZOTI, Rodrigo. Alterações Fisiológicas Associadas ao Ciclo Menstrual: Uma revisão sobre o tecido cutâneo. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 55648-55660, 2020.

YILMAZ-AKYUZ, Elvan; AYDIN-KARTAL, Yasemin. The effect of diet and aerobic exercise on Premenstrual Syndrome: Randomized controlled trial. **Revista de Nutrição**, São Paulo, v. 32, 2019.



"Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana."

CARL JUNG

7

DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL E ANORMAL

Adriely Silva Panetto Blandino
Érica Patrícia Ortet Tavares
Avha Clarice Paixão Soares

1. INTRODUÇÃO

A puberdade é definida como uma fase de transição entre a infância e a idade adulta e corresponde a um período de preparação do corpo humano para que a maturação sexual seja alcançada e a vida reprodutiva seja iniciada. Dessa forma, muitas mudanças ocorrem durante essa fase - sejam elas fisiológicas, psicológicas, sociais e comportamentais. Durante a puberdade, ocorrem diversas interações hormonais e mudanças fisiológicas, incluindo o aumento da secreção de esteroides sexuais pelas gônadas (gonadarca), que culmina na maturação dos caracteres sexuais primários e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários - de forma mais pronunciada nas mulheres o aparecimento de mamas (telarca), nos homens o aumento dos testículos e pelos pubianos/axilares em ambos os sexos (pubarca) - além do estirão de crescimento e das mudanças sociocomportamentais. Neste capítulo, abordaremos o desenvolvimento puberal normal e anormal em indivíduos do sexo feminino.

A puberdade tem início para a maioria das meninas no período entre 8 e 13 anos de idade. É importante ressaltar que a idade de início da puberdade e da menarca é variável, além de ser influenciada por vários fatores como os ambientais, raciais e genéticos. Estudos mais recentes mostram uma tendência à redução da idade de início da puberdade. Tal fato, muito provavelmente, está relacionado ao aumento da obesidade, pois sabe-se que a leptina, hormônio produzido pelos adipócitos, é um dos hormônios que promovem o início da puberdade. Ademais, observa-se que níveis elevados de Índice de Massa Corporal (IMC), associa-se a níveis elevados de leptina e, conseqüentemente, puberdade mais precoce.

2. FISIOLOGIA DA PUBERDADE

Há duas teorias sobre os determinantes da puberdade feminina: a teoria clássica e a teoria moderna. A teoria clássica, indica que durante a infância, os baixos níveis de LH e FSH são capazes de exercer um retrocontrole negativo sobre o hipotálamo. Ou seja, há uma maior sensibilidade aos níveis de estrógenos periféricos, que embora em menores níveis, são capazes de fazer um retrocontrole negativo no “gonadostato”, inibindo a produção de LH e FSH. A teoria moderna e atual indica que antes da puberdade, a secreção pulsátil de GnRH é muito baixa devido a supressão realizada por mecanismos centrais inibitórios. Na puberdade, ocorrem mudanças nos níveis de inibição central, promovendo a secreção de GnRH.

Durante a infância pré-puberal, na fase de quiescência, há uma autorregulação negativa do sistema hipotálamo-hipófise, com redução das amplitudes e frequências dos pulsos de GnRH e diminuição da atividade hipofisária.

No início da puberdade, por volta dos 8 anos, o eixo hipotálamo-hipófise reinicia sua atividade, secretando GnRH em maiores concentrações principalmente durante o sono. Tal fato estimula a produção de LH e FSH.

O hipotálamo, a hipófise anterior e as gônadas femininas no feto, no neonato, nas crianças na idade pré-puberal são todas capazes de secretar hormônios em concentrações de idade adulta.

Antes dos sinais de puberdade serem visíveis, fatores inibitórios, estimuladores e fatores dependentes de nutrição (GABA, neuropeptídeo Y, kisspeptina e glutamato) começam a atuar no hipotálamo, de forma a estimular a síntese e liberação de GnRH de modo pulsátil.

O “gerador de pulsos hipotalâmicos”, termo de Ernest Knobil para descrever a ritmicidade da secreção pulsátil natural de GnRH, consiste em aproximadamente de 1500 a 2000 células neuro-secretoras especializadas do hipotálamo. No núcleo arqueado, onde estão localizadas essas células neurosecretoras especializadas do hipotálamo, há uma espécie de “marca passo” que funciona de forma a oscilar e secretar de forma pulsátil o GnRH, que é um decapeptídeo com vida média de 2-4 minutos liberado no Sistema Porta e que se liga na superfície dos receptores gonadotrópicos da hipófise anterior, levando à síntese e armazenamento das gonadotrofinas: FSH e LH.

Como resposta a esses sinais pulsáteis de GnRH, gonadotropos, que contêm receptores de membrana de GnRH, secretam FSH e LH também de maneira pulsátil. Dessa forma, de acordo com a oscilação e autorritmicidade das células do núcleo arqueado, haverá mais ou menos FSH/LH. Esses últimos hormônios agem no ovário, estimulando-o a secretar de forma pulsátil os hormônios esteróides. O nível de LH é geralmente o marcador mais útil para avaliar o início da puberdade.

2.1 REGULAÇÃO DA PUBERDADE

O GABA (Ácido Gama-Aminobutírico) é produzido por neurônios especializados no hipotálamo e possui papel fundamental na regulação da atividade geradora de pulsos de GnRH. O GABA é um dos fatores que bloqueiam a atividade de GnRH na fase pré-puberal. Altos níveis de GABA indicam silenciamento do eixo HHO.

Neuropeptídeo Y: em adultos, está ligado ao comportamento alimentar, desempenhando papel importante nos distúrbios alimentares, como a anorexia, além de estar relacionado à função reprodutiva. Na puberdade, estudos indicam que tanto o NPY como GABA funcionam como um freio neurobiológico que bloqueia os pulsos de GnRH na fase pré-puberal.

Ao contrário do GABA, o Glutamato é um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. Ele atua no hipotálamo de forma a estimular a liberação de GnRH, mediante receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Aparentemente, a sinalização por Glutamato apresenta função importante na liberação de pulsos de secreção de GnRH no início da puberdade.

Outro neurotransmissor que atua de maneira estimulatória no sistema nervoso central é a kisspeptina. A kisspeptina exerce papel fundamental na puberdade, uma vez que responde de maneira robusta ao GnRH e seus efeitos. Ademais, de acordo com Navarro (2007), perturbações no receptor da kisspeptina podem resultar em puberdade precoce ou tardia.

A variação da idade da puberdade pode também pode ser atribuída a fatores epigenéticos. De acordo com Dunkel (2017), mecanismos epigenéticos podem ser responsáveis por regular a influência de fatores endógenos (como por exemplo as reservas energéticas) e exógenos (stress crônico, exposição in útero a disruptores químicos endócrinos, entre outros) no momento do desencadear da puberdade.

No ser humano, os genes TTF1 é responsável pelo aumento da transcrição dos genes GNRH, e o gene EAP1 ativa a transcrição de genes do eixo ativador (GNRH, entre outros) e inibe genes inibitórios. Em modelos animais, a inativação do gene EAP1 associa-se a atraso pubertário. No ser humano, alterações do gene TTF1 estão relacionados com menarca precoce.

2.2 ADRENARCA

A adrenarca normalmente ocorre por volta de 6 a 8 anos, devido ao aumento da produção de esteroides sexuais pela glândula suprarrenal.

Os principais hormônios envolvidos são a androstenediona e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), produzido no fígado pela conversão da dehidroepiandrosterona. Esses hormônios são produzidos devido ao aumento e diferenciação da camada reticular da glândula suprarrenal e são responsáveis pela pubarca, pelo aparecimento dos pelos axilares e pubianos. A conversão local de SDHEA em testosterona nas glândulas apócrinas da axila geram o odor corporal de suor, e a conversão nas glândulas sudoríparas levará à acne.

Neste momento, não há desenvolvimento sexual. A adrenarca antecede em dois anos os sinais de estirão puberal e os sinais de elevação dos níveis estrogênicos.

2.3 GONADARCA

A gonadarca ocorre de forma posterior a adrenarca, com um intervalo de meses ou anos, que varia de indivíduo para indivíduo. Esse período é marcado pelo aumento da pulsatilidade de GnRH, sendo que a estimulação de GnRH pulsátil determina pulsos de LH e FSH. Dessa forma, ocorre a reativação da função gonadal e, conseqüentemente, da produção dos hormônios esteroides sexuais produzidos pelos ovários.

O comportamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO) é variável ao longo das fases de vida da mulher. Ainda na vida intrauterina, por volta da 10ª semana de gestação, há uma grande quantidade de GnRH, que por meio do sistema venoso portal hipotálamo-hipófise, conduz o GnRH para os gonadotrofos e produzir FSH e LH.

Com 12 semanas já há secreção de LH e FSH, com pico de produção entre 20-24 semanas. Depois, diminui progressivamente até aproximadamente 30 semanas, devido ao feedback negativo realizado pelo estrogênio e progesterona placentários.

Durante o período puerperal, pode ocorrer uma fase incipiente da secreção de GnRH, chamada de “Mini Puberdade”, que pode se estender até os 3-4 meses de vida. Em seguida, o eixo HHO entra num período de quiescência, chamado “Pausa Juvenil” e só será reativado na puberdade.

2.4. TELARCA

O aparecimento do broto mamário é o primeiro sinal clínico da puberdade, embora algumas meninas possam apresentar rápido um acelerado desenvolvimento no crescimento antes da telarca. A telarca pode ser assimétrica ou unilateral no início do desenvolvimento puberal.

Uma metodologia muito utilizada para avaliar o desenvolvimento dos caracteres sexuais femininos em crianças e adolescentes é o estadiamento de

Tanner, proposto pelo médico inglês J. M. Tanner em 1962. Dessa forma, o desenvolvimento mamário pode ser classificado em 5 estágios:

- Estágio 1: Fase pré-adolescente. Ocorre somente elevação da papila mamária.
- Estágio 2: Início do desenvolvimento do broto mamário. Ocorre elevação da mama e o diâmetro da aréola começa a aumentar.
- Estágio 3: A mama e a aréola seguem aumentando, porém sem separação de seus contornos.
- Estágio 4: A aréola e a papila mamária se projetam, formando uma elevação acima da mama.
- Estágio 5: Estágio de maturação plena. A auréola segue o contorno geral do peito, enquanto a papila mamária encontra-se projetada.

2.5 PUBARCA

A pubarca, aparecimento dos pelos pubianos, nem sempre ocorre após a telarca. Algumas meninas passarão pela pubarca antes do aparecimento do broto mamário (BIRO, 2006). A pubarca também pode ser escalonada de acordo com o estadiamento de Tanner. Assim sendo, Tanner (1962) definiu os estágios da pubarca como:

- Estágio 1: Fase pré-adolescente. Não há presença de pelos pubianos.
- Estágio 2: Os pelos começam a crescer de forma espaçada. São levemente pigmentados e encontram-se ao longo dos pequenos e grandes lábios.
- Estágio 3: As características dos pelos se modificam. Observa-se pelos mais escuros, espessos e ondulados. Uma área maior passa a ser coberta por pelos, que se espalham sobre o monte pubiano.
- Estágio 4: As características dos pelos são iguais às dos adultos. Entretanto, a área coberta ainda não é totalmente atingida como na idade adulta.
- Estágio 5: Os pelos apresentam características e distribuição como nos indivíduos adultos.

Imagem 1

Estágio de desenvolvimento das mamas e dos pelos pubianos de acordo com o estadiamento de Tanner.

Estágios de desenvolvimento das mamas



Estágio 1

Mamas infantis (M1)



Estágio 2

O broto mamário forma-se com uma pequena saliência com elevação da mama e da papila e ocorre o aumento do diâmetro areolar. Melhor visualizar lateralmente. (M2)



Estágio 3

Maior aumento da areola e da papila sem separação do contorno da mama. (M3)



Estágio 4

Aumento continuado e projeção da areola e da papila formando uma segunda saliência acima do nível da mama. (M4)



Estágio 5

Mama com aspecto adulto, com retração da areola para o contorno da mama e projeção da papila. (M5)

Estágios de desenvolvimento dos pelos pubianos



Estágio 1

Ausência de pelos, ou pelagem natural. (P1)



Estágio 2

Pelos incipientes com uma pelagem fina, longa, um pouco mais escura, na linha central da região pubiana. (P2)



Estágio 3

Pelos em maior quantidade, mais escuros e mais espessos, e discretamente encaracolados, com distribuição em toda a região pubiana. (P3)



Estágio 4

Pelos do tipo adulto, encaracolados, mais distribuídos, e ainda em pouca quantidade. (P4)



Estágio 5

Pelos tipo adulto, com maior distribuição na região pubiana, e na raiz da coxa. (P5)

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde.

2.6. MENARCA

De acordo com Biro (2006), de 6 a 12 meses antes da menarca, ocorre uma leucorreia fisiológica, caracterizada por uma descarga vaginal fina, branca, de odor normal, devido a estimulação estrogênica vaginal. A menarca, termo correspondente à primeira menstruação, ocorre em média, de 2 a 2,5 anos depois do início da puberdade. Esse marco coincide com a fase de descontinuação do crescimento, uma vez que o estímulo constante de estradiol leva ao fechamento da cartilagem de crescimento. Dessa forma, o crescimento segue um ritmo decrescente até parar.

3. PUBERDADE PRECOCE

A Puberdade Precoce (PP) é definida como início da puberdade 2,5 a 3 Desvios-Padrão (DP) mais cedo do que a média etária. Partindo do pressuposto que a média etária é de dez anos no sexo feminino, a puberdade precoce foi definida como o início do desenvolvimento sexual secundário antes dos oito anos de idade.

3.1. CLASSIFICAÇÃO

3.1.1. PUBERDADE PRECOCE CENTRAL (PPC), VERDADEIRA OU GONADOTROFINA-DEPENDENTE

É causada por uma ativação ou amadurecimento precoce do eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovariano (HHO). Nestes pacientes a sequência do ritmo do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários tendem a seguir o padrão de desenvolvimento dos eventos puberais normais.

3.1.2. Etiologia

- **Idiopática:** na maioria das vezes, sendo que o diagnóstico de exclusão representa cerca de 80% a 90% dos casos em meninas;

- **Lesão de sistema nervoso central (SNC):** relacionados a tumores como o hamartoma (o tipo mais frequente de tumor de SNC relacionado à puberdade precoce), astrocitomas, ependimomas, pinealomas e gliomas; irradiação de SNC (associados à deficiência do hormônio do crescimento); hidrocefalia; cistos de SNC; trauma; doenças inflamatórias e deficiências congênitas como a hipoplasia do nervo óptico;
- **Genéticas:** representam a minoria dos casos, podendo envolver mutação do gene que codifica a Kisspeptina 1 (KISS1) e o seu receptor KISS1R acoplado à proteína G, o gene que estimulam o eixo HHO; mutação do gene MKRN3 (makorin ring finger protein 3), gene que inibe o eixo HHO e casos de mutação do gene DLK1 (Delta-like 1 homolog) que inibe o eixo HHO;
- **Exposição prévia a hormônios:** gera ativação precoce do eixo HHO, como, por exemplo nos casos de Síndrome de McCune Albright, causa de puberdade precoce periférica que pode evoluir para uma PPC;

3.1.3. Diagnóstico

O diagnóstico da puberdade precoce é clínico. A avaliação de paciente com suspeita de puberdade precoce começa com anamnese e exame físico, seguidos de avaliação da maturação esquelética. Procura-se caracterizar a causa da ativação do eixo, evidenciar o estágio da puberdade para avaliação do prognóstico da estatura definitiva e definir a melhor conduta terapêutica.

A anamnese deve avaliar o início, a sequência e a velocidade da evolução dos eventos puberais como telarca, pubarca, menarca e do estirão de crescimento e correlacionar com a idade da puberdade das parentes mais próximas. Deve-se questionar a presença de trauma ou doença prévia do sistema nervoso central (SNC), presenças de cefaleia, alteração visual, convulsões, exposição a hormônios exógenos, galactorréia e dor abdominal.

Ao exame físico deve ser avaliado o peso, a estatura, o cálculo da velocidade de crescimento (cm/ano), visto que o desenvolvimento do estirão de crescimento mais cedo que outras meninas da mesma idade podem representar um indício da puberdade precoce. O exame dermatológico deve

ser realizado para afastar manchas cutâneas e café com leite, assim como o exame de campo visual e de fundo do olho para avaliar o comprometimento do SNC.

O exame de ressonância magnética de crânio com contraste é recomendado para a avaliação do SNC. A baixa prevalência de lesões de SNC em meninas que iniciaram a puberdade precoce entre 6 a 8 anos de idade põe em questão a necessidade deste exame em meninas acima de 6 anos, no entanto todas as meninas com quadro neurológico e progressão rápida devem realizar este exame.

O exame físico abdominal para avaliar a presença de tumorações. No exame ginecológico deve-se avaliar o desenvolvimento mamário e dos pelos pubianos seguindo os critérios de Tanner, incluindo a avaliação do aumento do depósito de gordura no monte pubiano, grandes lábios e cintura pélvica, coloração rósea do vestibulo vulvar, o espessamento da parede himenal e o trofismo vaginal, que evidenciam a atividade estrogênica.

O exame de ultrassonografia pélvica é importante para a avaliação do útero e dos ovários, presença de cistos foliculares ou neoplasias ovarianas. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são os exames de referência para investigação para casos suspeitos de tumor do córtex da suprarrenal. A idade óssea é determinada através de exames de raios X de mãos e punhos, pelo método de Greulich-Pyle. Uma idade óssea avançada maior que dois desvios padrão com relação à idade cronológica pode ser indicativo de puberdade precoce completa.

Para definir a puberdade precoce como central, deve-se caracterizar a ativação do eixo HHO, através de exames laboratoriais. Inicialmente, realiza-se a dosagem sérica basal de LH, FSH e Estradiol. O estradiol, apesar dos níveis elevados (>20 pg/ml), contribuirá para o diagnóstico da puberdade precoce, níveis normais (13.6 pg/ml) não excluem o diagnóstico. A dosagem de FSH basal revela-se um exame limitado para avaliar a ativação do eixo HHO, pois apresenta uma sobreposição muito grande dos níveis pré-puberis/puberais. Portanto, em relação às dosagens de gonadotrofinas, o Hormônio Luteinizante LH, é o melhor parâmetro para avaliar a puberdade precoce central.

A dosagem de LH basal avaliada pelo método imunofluorométrico (IFMA) possui valor de corte 0,6 U/L. Assim, valores superiores a 0,6 U/L, indicam estimulação do eixo HHO, caracterizando a puberdade precoce como central. A avaliação de de FSH, por este método, não é útil, visto que a faixa de pico após estímulo em meninas com puberdade precoce central sobrepõe às faixas encontradas em pré-púberes.

A avaliação do nível sérico de LH, realizada pelo método de imunoquimioluminescência (ICMA), apresenta sensibilidade maior e o valor de corte menor ou igual a 0,3 U/L. Portanto, concentrações de LH basal >0,3 U/L mostram a ativação do eixo HHO e, logo, de puberdade precoce central.

Quando a caracterização do eixo HHO, não for possível pela dosagem basal de LH, deve-se fazer o teste de estímulo com GnRH, que consiste na dosagem seriada de LH nos tempos de 0, 15, 30 min, 45 minutos após estímulo com 100 mcg de GnRH endovenoso. Níveis de LH superiores a 6,9 UI/L (IFMA) e >5 (ICMA) após o estímulo com GnRH é indicativo de estimulação do eixo HHO. Pode-se realizar ao teste de estímulo com dosagem análogo de GnRH, (Acetato de Leuprolide), em que a dosagem de LH 2 horas após a aplicação da primeira dose de análogo de GnRH será >10 U/L (IFMA). A dosagem de LH 2 horas após a utilização das doses subsequentes do análogo de GnRH, também, serve para acompanhar a eficácia da medicação no bloqueio de eixo gonadal com níveis séricos <4 U/L (IFMA), mostrando adequado tratamento.

Tendo feito o diagnóstico de PPC, deve-se pesquisar a etiologia da ativação precoce do eixo HHO. A ativação precoce dos pulsos de GnRH em meninas é idiopática ou constitucional em 80% a 90% dos casos. Apesar de representar a maioria dos casos, o diagnóstico da PPC idiopática é por exclusão.

3.1.4. Tratamento

O tratamento da PPC idiopática é realizado com a utilização do análogo de GnRH, sendo o bloqueio do eixo HHO. O GnRH leva à estimulação contínua das células hipofisárias responsáveis pela secreção de gonadotrofinas. Ao contrário da secreção pulsátil fisiológica do GnRH hipotalâmico, essa estimulação contínua promove a dessensibilização dos

gonadotrofos e a inibição de secreção do FSH e LH, bloqueando o eixo HHO. Os análogos de GnRH, são muito eficazes independentemente das vias de administração, dosagem e duração da ação. Na prática clínica, utiliza-se o Acetato de Leuprolide em suspensão de depósito (3,75 mg a cada 28 dias ou 11,25 mg a cada 84 dias), intramuscular. Já em casos de identificação de lesão de SNC, o tratamento é direcionado, quando possível para a patologia subjacente.

O seguimento desses pacientes em tratamento deve ser realizado mediante consultas a cada 3 a 6 meses, avaliando o desenvolvimento puberal, avaliar os níveis hormonais e a velocidade de crescimento. Deve-se acompanhar a evolução dos caracteres sexuais, sendo que o desenvolvimento das mamas precisa estacionar ou até regredir, enquanto o desenvolvimento dos pelos pubianos pode evoluir por causa da adrenarca. A velocidade de crescimento e o avanço da idade óssea devem ser acompanhadas solicitadas a cada 6 a 12 meses, sendo esperada a sua diminuição. Quando o tratamento é interrompido, a puberdade normal retorna, em média, dentro de 12 a 18 meses.

3.2. PUBERDADE PRECOCE PERIFÉRICA (PPP), PSEUDO PERIFÉRICA OU GONADOTROFINA-INDEPENDENTE

Ocorre independente das gonadotrofinas, por excesso de hormônios sexuais (estrogênios e androgênios), obtidos a partir de uma fonte exógena ou secreção de hormônios pelos ovários e adrenais, sem ativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovariano. As principais causas são ovarianas, hormônios exógenos, síndrome de McCune-Albright, afecção suprarrenal e hipotireoidismo. Nesses casos as características sexuais podem ser apropriadas para o sexo da criança (isosexual) ou inapropriada, apresentando a virilização das meninas (heterossexual). Além disso, a sequência e o ritmo dos eventos puberais pode não seguir o habitual, ocorrendo, por exemplo, um sangramento vaginal que precede o desenvolvimento das mamas

3.2.1 Etiologia

- **Causas ovarianas:** cistos foliculares dos ovários são a principal causa de puberdade precoce periférica (PPP) e tumores ovarianos são causas raras de PPP, destacando-se o tumor das células de Leydig e neoplasia células da granulosa e os gonadoblastomas
- **Hipotireoidismo primário:** os casos de hipotireoidismo primário de longa data raramente contribuem para a puberdade precoce. Nas meninas, os achados incluem o desenvolvimento das mamas, galactorréia e sangramento menstrual recorrente e alguns pacientes apresentam níveis séricos de FSH ou LH elevados, em que a explicação mais provável é a elevação dos níveis séricos de TSH, que pela semelhança estrutural com o FSH leva à ativação dos receptores de FSH.
- **Hormônios exógenos:** casos de desenvolvimento de caracteres secundários têm sido atribuídos à exposição ao estrogênio por uso de cremes e pomadas, como exposição de crianças a gel de estrogênio para terapia hormonal na pós-menopausa, uso de anticoncepcionais orais ou alimentos contaminados com estrogênio, fitoestrogênios (soja), etc.
- **Afecção suprarrenal:** os tumores secretores de androgênio e defeitos enzimáticos na biossíntese esteroide suprarrenal como a hiperplasia adrenal congênita são causas que levam ao excesso da produção de androgênios, resultando num quadro de PP heterossexual, apresentando características virilização nas meninas como hirsutismo, acne, engrossamento da voz, desenvolvimento da musculatura torácica e outros sinais de androgenização
- **Síndrome de McCune-Albright (SMA):** consiste numa desordem rara, formada pela tríade manchas cutâneas cor de café com leite, displasia fibrosa óssea polioestótica e puberdade precoce. Neste caso, pacientes apresentam uma mutação somática da subunidade alfa da proteína Gs, que gera uma ativação crônica da adenilciclase, resultando num estímulo contínuo da função endócrina (puberdade precoce, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal e

hipertireoidismo) em várias combinações. esta mutação pode também estar presente em outros órgãos, resultando em hepatite, pólipos intestinais, e arritmias cardíacas. Além disso ocorre a formação de cistos ovarianos funcionantes que levam à secreção de estradiol e sangramento vaginal intermitente.

3.2.2 Diagnóstico

A avaliação de paciente com suspeita de puberdade precoce começa com anamnese e exame físico, seguidos de avaliação da maturação esquelética. Procura-se caracterizar a causa da ativação do eixo, evidenciar o estágio da puberdade para avaliação do prognóstico da estatura definitiva e definir a melhor conduta terapêutica.

Na anamnese deve-se avaliar o início, a sequência e a velocidade da evolução dos eventos puberais como telarca, pubarca, menarca e do estirão de crescimento e correlacionar com a idade da puberdade das parentes mais próximas. Deve-se questionar a presença de trauma ou doença prévia do sistema nervoso central (SNC), presenças de cefaleia, alteração visual, convulsões, exposição a hormônios exógenos, galactorréia e dor abdominal

Ao exame físico deve ser avaliado o peso, a estatura, o cálculo da velocidade de crescimento (cm/ano), visto que o desenvolvimento do estirão de crescimento mais cedo que outras meninas da mesma idade podem representar um indício da puberdade precoce.

O exame dermatológico deve ser realizado para afastar manchas cutâneas e café com leite, assim como o exame de campo visual e de fundo do olho para avaliar o comprometimento do SNC.

O exame de ressonância magnética de crânio com contraste é recomendado para a avaliação do SNC. A baixa prevalência de lesões de SNC em meninas que iniciaram a puberdade precoce entre 6 e 8 anos de idade põe em questão a necessidade deste exame em meninas acima de 6 anos, no entanto todas as meninas com quadro neurológico e progressão rápida devem realizar este exame.

O exame físico abdominal para avaliar a presença de tumorações. No exame ginecológico deve-se avaliar o desenvolvimento mamário e dos pelos

pubianos seguindo os critérios de Tanner, incluindo a avaliação do aumento do depósito de gordura no monte pubiano, grandes lábios e cintura pélvica, coloração rósea do vestíbulo vulvar, o espessamento da parede himenal e o trofismo vaginal, que evidenciam a atividade estrogênica. A idade óssea é determinada através de exames de raios X de mãos e punhos, pelo método de Greulich-Pyle. Uma idade óssea avançada maior que dois desvios padrão com relação à idade cronológica pode ser indicativo de puberdade precoce completa.

Para diagnosticar a puberdade precoce periférica os valores basais de LH, dosados pelo método imunofluorimétrico (IFMA), precisam ser inferiores a 6,9 UI/L (IFMA), e o teste de estímulo com GnRH demonstrar níveis de LH inferior a 6,9 UI/L (IFMA), o que indica que o eixo HHO não está ativo, demonstrando causa periférica. É necessário também avaliar o perfil androgênico (testosterona total e livre, androstenediona e S-DHEA). A dosagem de 17 OH-pregnenolona, 17 OH-progesterona e 11 desoxicortisol em condição basal ou após estímulo com ACTH contribuem para o diagnóstico da hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 3 beta HSD, 21-hidroxilase ou 11-hidroxilase, respectivamente. Em crianças com a suspeita de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21 hidroxilase, a dosagem de 17 OH-progesterona no início da manhã, que tenha resultado entre 82 ng/dL e 200 ng/dL, indica a necessidade da realização do teste de estímulo de ACTH. Um valor de 17 OH-progesterona >200 ng/dL tem uma alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita. A dosagem de TSH e T4 livre é importante em casos de suspeita de puberdade precoce por hipotireoidismo primário.

3.2.3. Tratamento

A PPP não responde ao tratamento com análogo de GnRH. Assim, o tratamento da puberdade precoce periférica consiste no tratamento das alterações de base que levam a esse quadro removendo ou bloqueando a produção e/ou diminuindo a resposta ao excesso de esteroides sexuais, dependendo da causa específica. Nos casos de exposição a hormônios exógenos, a fonte deve ser identificada e removida. Após a remoção, os

caracteres sexuais regridem. Os cistos ovarianos funcionais, geralmente, são apenas acompanhados clinicamente. Os tumores de ovário ou de adrenais necessitam de uma abordagem multidisciplinar, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, dependendo do tipo histológico. A hiperplasia adrenal congênita é tratada com o uso de glicocorticoides por via oral. Já o hipotireoidismo primário é tratado com Levotiroxina.

3.3. PUBERDADE PRECOCE INCOMPLETA

As formas incompletas de puberdade precoce podem simular as demais formas de puberdade precoce, pois se manifestam como pubarca, telarca ou menarca. São decorrentes da sensibilidade isolada da mama, útero ou pelos aos níveis fisiológicos de esteroides sexuais. Por isso, é um processo autolimitado, benigno e não necessita de tratamento, mas requer seguimento, pois 20% dos casos podem evoluir para uma puberdade precoce completa. O diagnóstico diferencial baseia-se na ausência de progressão de outros sinais de puberdade, ausência de aceleração do crescimento linear, idade óssea normal e dosagem sérica dos esteroides sexuais compatível com a faixa etária.

3.4. TELARCA PRECOCE ISOLADA

Consiste no desenvolvimento mamário, que decorre sem outros sinais de desenvolvimento puberal, por um aumento transitório da secreção de estrogênio ou por resposta exacerbada dos receptores estrogênicos das mamas à pequena quantidade de estrogênio circulante antes da puberdade. Pode ser uni ou bilateral, persistente ou progressiva, ou ter remissão após alguns meses.

A idade óssea e a velocidade de crescimento estão compatíveis com a idade cronológica. Nesse caso se faz necessário um acompanhamento, com exame clínico avaliando a progressão do desenvolvimento da mama e a curva do crescimento, determinação da idade óssea e eventualmente a dosagem basal de gonadotrofinas e estradiol, assim como ultrassonografia pélvica, podem ser realizadas, dependendo da avaliação de cada caso.

3.5 PUBARCA PRECOCE ISOLADA

É caracterizada pelo aparecimento de pelos pubianos antes dos 8 anos de idade, e os níveis séricos de gonadotrofinas podem estar na faixa de pré-púberes. Nesse caso, os androgênios encontram-se acima de valores normais para a idade em metade das crianças afetadas. Alguns estudos associaram a pubarca precoce a antecedentes como prematuridade, baixo peso ao nascer e obesidade na infância, bem como a possibilidade de ser um preditivo para a síndrome de ovários policísticos.

3.6. MENARCA PRECOCE ISOLADA

Consiste num fenômeno raro de sangramento vaginal antes dos 8 anos, sem o desenvolvimento das mamas ou dos pelos pubianos. O exame físico, além de exames complementares, como a ultrassonografia pélvica - todos são importantes para determinar a causa do sangramento, e deve ser diferenciada de outras causas não hormonais de sangramento genital: infecção, tumores, trauma, corpo estranho. Não há outras manifestações de estímulo estrogênico e o sangramento ocorre por aumento da sensibilidade uterina aos níveis estrogênicos normais. O estradiol nestes casos deve permanecer em níveis pré-puberais.

4. PUBERDADE TARDIA

Considera-se puberdade tardia em meninas quando o aparecimento do broto mamário não acontece até os 13 anos ou quando as menstruações não ocorrem após 5 anos do início da puberdade. É necessário afastar os possíveis casos de Síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser, onde as pacientes desenvolvem caracteres sexuais, mas há ausência de menstruação devido à ausência do útero, e casos de criptomenorréia onde há obstrução do trajeto para a menstruação como os casos de hímen imperfurado ou septo vaginal transversal. Além disso, descartar o distúrbio de diferenciação sexual (DDS) XY com mutação do receptor androgênico que leva à resistência aos

androgênios em diferentes graus também, uma vez que este pode ser confundido com puberdade tardia.

4.1. ETIOLOGIA

- **Hipogonadismo hipogonadotrófico:** ocorre por falta de estímulo gonadotrófico, isto é, uma deficiência hipotálamo-hipofisária com dosagem de FSH e LH baixas, que pode ocorrer por uma disfunção hipotalâmica, hipopituitarismo, hipotireoidismo ou hiperprolactinemia. A disfunção hipotalâmica pode ser de origem funcional (como no atraso constitucional da puberdade, presença de doença crônica, exercício excessivo, desnutrição e estresse) ou relacionada à patologia associada (como ocorre com tumores hipotalâmicos e pituitários, especialmente o craniofaringioma) ou, ainda, por causas genéticas: associada à anosmia (Síndrome de Kallmann)
- **Hipogonadismo hipergonadotrófico:** ocorre por falência ovariana em resposta aos estímulos hipotálamo-hipofisários, com dosagem de FSH e LH altas. A etiologia mais importante é a Síndrome de Turner, no entanto, existem outras causas como disgenesias gonadais, ooforites autoimunes, resistência ovariana à ação das gonadotrofinas

4.2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da puberdade tardia é clínico. Na anamnese deve-se avaliar, os hábitos nutricionais, a atividade física e sua intensidade, a presença de doença crônica ou o uso de medicações. Sintomas neurológicos como cefaleia, distúrbios visuais, anosmia, convulsões e deficiência mental sugerem um problema no sistema nervoso central. A história da quimioterapia pode estar relacionada a um comprometimento da função ovariana, podendo desencadear hipogonadismo hipergonadotrófico por falência ovariana, enquanto a radioterapia do SNC, a um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico devido à alteração do sistema hipotálamo-hipofisário. Uma história familiar de atraso da puberdade, que podem indicar um atraso

constitucional que é uma forma de hipogonadismo hipogonadotrófico e deficiência congênita de GnRH são importantes para o diagnóstico.

No exame físico, acompanhar a altura, peso e os caracteres sexuais secundários, observando sua evolução por pelo menos 3 a 6 meses, visto que estes indicam se a criança tem crescido pouco e apontar para algum distúrbio hipofisário ou a um quadro de Síndrome de Turner com presença de características como pescoço alado, cúbito valgo, excesso de nevus e implantação baixa do cabelo.

Deve-se solicitar radiografia de mãos e punhos para avaliar a idade óssea na primeira avaliação e repetir ao longo do acompanhamento quando necessário. Exames complementares como a ultrassonografia pélvica deve ser realizado para determinar a presença ou ausência de útero, a ressonância magnética do crânio deve ser solicitada se os sintomas ou sinais neurológicos associados sugerirem um processo central, ou se a avaliação laboratorial for consistente com doença hipotálamo-hipofisária. Além disso, deve-se realizar as dosagens hormonais de FSH, LH e estradiol sérico, distinguindo, principalmente, através do FSH, a causa ovariana da central. As dosagens de prolactina, TSH e T4 livre devem ser realizadas para afastar os casos de hiperprolactinemia e hipotireoidismo. O exame de cariótipo é sugerido nos casos de hipogonadismo hipergonadotrófico para avaliação das disgenesias gonadais.

4.3. TRATAMENTO

O tratamento da puberdade tardia é realizado na maioria das vezes sem um diagnóstico preciso e consiste na reposição do estradiol nas meninas. O tratamento de substituição hormonal geralmente inicia-se aos 11 a 12 anos de idade cronológica. O estrogênio pode ser administrado inicialmente em doses muito baixas, por via oral ou transdérmica, tendo vantagem pela via percutânea que evita a primeira passagem pelo fígado, reduzindo assim os efeitos colaterais. Pode-se iniciar o tratamento com estrogênios conjugados 0,15 mg por dia, aumentando a dosagem gradualmente conforme a evolução dos caracteres sexuais secundários. Após 2 anos do uso de estrogênio isoladamente, em geral pode-se iniciar a utilização de progestagênio cíclico

para permitir os ciclos menstruais. Um esquema que pode ser utilizado é o de estrogênio do dia 1 até o dia 24 e, progestagênio do dia 15 ao 24, todos os meses.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, A.; JORGE, C. C. **Puberdade e seus distúrbios**. Manual de ginecologia, 2011,1. Acesso em 4 de Junho de 2021.Disponível em:http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_14.pdf.

BARACAT, E.;SOARES JÚNIOR. J.M. **Condutas em ginecologia baseadas em evidências : protocolos assistenciais, clínica ginecológica**, Hospital das Clínicas - FMUSP.. SÃO PAULO: Atheneu, 2016. 775p.

BIRO, F.M. et al. **Pubertal correlates in black and white girls. The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 148, n. 2, p. 234-240, fev. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.020>.

BIRO, F. M. **Normal puberty. Clinical Gynecology**, [S.L.], p. 493-505, 2018. Cambridge University Press. <http://dx.doi.org/10.1017/cbo9781139628938.035>.

EMANS, S.J.et al.**GOLDSTEIN'S: Pediatric and Adolescent Gynecology**. 7. ed. [S. l.]: LWW, 2019. ISBN 1975107446.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). **Manual de orientação Infanto puberal**. São Paulo: Febrasgo; 2010.Acesso em 4 de Junho de 2021.Disponível em:<https://docplayer.com.br/113501691-Federacao-brasileira-das-assocacoes-de-ginecologia-e-obstetricia-manual-de-orientacao-infanto-puberal.html>.

LOURENÇO, B; QUEIROZ,L.B. **Crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência**.Rev Med(São Paulo). 2010 abr.-jun.;89(2):70-5.Acesso em

4 de Junho de 2021.Disponível

em:https://www.researchgate.net/publication/273594327_Crescimento_e_desenvolvimento_puberal_na_adolescencia.

LOMNICZI, A. et al. **A system biology approach to identify regulatory pathways underlying the neuroendocrine control of female puberty in rats and nonhuman primates.** *Hormones And Behavior*, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 175-186, jul. 2013. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.09.013>.

DUNKEL, L.; QUINTON, R. **TRANSITION IN ENDOCRINOLOGY: induction of puberty.** *European Journal Of Endocrinology*, [S.L.], v. 170, n. 6, jun. 2014. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-13-0894>.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M.. **Variations in pattern of pubertal changes in girls.** *Archives Of Disease In Childhood*, [S.L.], v. 44, n. 235, p. 291-303, 1 jun. 1969. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.44.235.291>.

MATSUZAKI, C.N, NARDE, I.; ALMEIDA, J.A. **Puberdade normal, precoce e tardia.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no 20/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Infanto Puberal).

NAVARRO, V. M.; CASTELLANO, J.M.; GARCÍA-GALIANO, D.; TENA-SEMPERE, M. **Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin.** *Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders*, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 11-20, 6 mar. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-007-9028-2>.

PRIMO, W. Q. S. P.; CORRÊA, F. J. S.; BRASILEIRO, J. P. B. **Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília.**

Brasília: Editora Luan Comunicação, 2017. Acesso em 4 de Junho de 2021.Disponível em:<http://www.sgob.org.br/wp-content/uploads/2017/10/ManualSGOBdigital11102017.pdf>.

ROSENFELD, R. L.; LIPTON, R. B.; DRUM, M. L.. **Thelarche, Pubarche, and Menarche Attainment in Children With Normal and Elevated Body Mass Index. Pediatrics**, [S.L.], v. 123, n. 1, p. 84-88, 1 jan. 2009. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0146>.

TERASAWA, E.et al. **An Increase in Glutamate Release Follows a Decrease in Gamma Aminobutyric Acid and the Pubertal Increase in Luteinizing Hormone Releasing Hormone Release in Female Rhesus Monkeys**. *Journal Of Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 275-282, abr. 1999. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2826.1999.00325.x>.

PRIMO, W. Q. S. P.; CORRÊA, F. J. S.; BRASILEIRO, J. P. B. **Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília**. Brasília: Editora Luan Comunicação, 2017. Acesso em 4 de Junho de 2021. Disponível em:<http://www.sgob.org.br/wp-content/uploads/2017/10/ManualSGOBdigital11102017.pdf>.



"Em algum momento tentaremos
silenciar as emoções dolorosas.
Mas quando tivermos êxito em não
sentir nada, perderemos os únicos meios
de saber o que nos fere e o porquê."

STEPHEN GROSZ

8

CLIMATÉRIO

Marina Gabriela Braz de Matos
Rayane Oliveira do Nascimento
Rhosana Soriano Lisboa
Avha Clarice Paixão Soares

1. CLIMATÉRIO

Perimenopausa e Climatério são terminologias antigas para designar a **Transição Menopáusica**, que corresponde ao período de tempo relativo ao final do período reprodutivo, em geral no final dos 40 e início dos 50 anos de idade. Caracteristicamente esse período se inicia com irregularidade no ciclo menstrual e se estende até um ano após a cessação permanente da menstruação. Esse período é contemplado por um conjunto de modificações endócrinas, biológicas e clínicas que se apresentam desde parte da menacme até a menopausa. A maior parte das mulheres entra nessa fase de transição menopáusica durante a fase final dos 40 anos, que se estende até o intervalo entre 51 e 56 anos de idade, quando se completa a senescência ovariana e declínio de estrogênio.

2. MENOPAUSA

A menopausa, no entanto, possui dois critérios de definição: um segundo a Organização Mundial de Saúde e outro do ponto de vista clínico. Segundo a OMS, a menopausa é o ponto no tempo em que cessam definitivamente as menstruações em razão de perda de função ovariana; já sob o ponto de vista clínico, a menopausa refere-se a um ponto no tempo correspondente a um ano após a cessação da menstruação.

Considerada um evento fisiológico e inevitável, a menopausa é consequência da perda progressiva da função ovariana devido ao envelhecimento ovariano. Esse processo ocorre de forma natural geralmente ao final da quarta e início da quinta década de vida, podendo variar de acordo com as diferenças étnicas, regionais, ambientais e comportamentais. A idade média geral da menopausa no mundo foi descrita como 48,78 anos, variando entre 46 e 52 anos. A idade da menopausa foi reportada abaixo dessa média nos países da América Latina, assim como na África, Ásia e Oriente Médio. Quando a menopausa ocorre espontaneamente ou artificialmente antes dos 40 anos é chamada de menopausa precoce, sendo essa diferenciação importante por ser utilizada como parâmetro para a clínica e indicação específica de tratamento.

2.1 FATORES INFLUENCIADORES

Fatores ambientais, genéticos e cirúrgicos podem acelerar o processo de senescência ovariana, como por exemplo tabagismo, quimioterapia, radioterapia pélvica, cirurgias ovarianas e histerectomia. Durante a transição menopáusica, oscilações mais drásticas nos hormônios reprodutivos femininos podem levar a um conjunto de sintomas físicos e psicológicos característicos, que são: alterações nos padrões menstruais, sintomas vasomotores, distúrbios psicológicos e mentais, disfunção sexual, sintomas somáticos e outros.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Segundo os últimos dados publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2015, a expectativa de vida para as

mulheres é de 79,1 anos, o que determina que passarão cerca de metade de suas vidas no período peri e pós-menopáusico. Conforme o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus) em 2012, 9,8 milhões de mulheres estavam na faixa etária entre 50 e 59 anos. Em um estudo de base populacional realizado no sudeste do Brasil com mulheres entre 45 e 60 anos, 32% encontravam-se na pré ou perimenopausa e 68% estavam na pós-menopausa. A média de idade de ocorrência da menopausa foi de $46,5 \pm 5,8$ anos. Mais de 80% das mulheres pós-menopáusicas reportam ao menos um sintoma relacionado a esse período, sendo os vasomotores os mais comuns.

2.3. FISILOGIA

O início da transição menopáusica é caracterizado pela redução da produção de inibina pelos folículos, o que interrompe o seu feedback negativo sobre a hipófise anterior e eleva os níveis de FSH. O FSH, por sua vez, irá estimular uma maior depleção de folículos ovarianos. A redução da reserva folicular até sua exaustão diminui os níveis de estradiol, fazendo com que não seja atingido o pico de LH. Com isso, ocorre a interrupção de ciclos ovulatórios, uma vez que não haverá formação do corpo lúteo e produção de progesterona. Assim, ocorre cessação do feedback negativo no eixo-hipotálamo-hipófise-ovário, atingindo-se pulsações máximas de GnRh e elevação significativa dos níveis de LH e FSH. O AMH é conhecido como marcador da reserva ovariana, ficando indetectável na transição menopáusica. Cabe salientar que o estradiol ainda é produzido em níveis bastante reduzidos pela aromatização periférica da androstenediona.

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas vasomotores, formados pelos fogachos ou ondas de calor e suores noturnos, são os sintomas mais relatados na transição menopáusica ou pós-menopausa, possuindo sua etiologia ainda não definida. Uma hipótese acerca da causa dos fogachos é que as reduções de concentrações de estrogênio levam à diminuição das concentrações de endorfinas no hipotálamo. O estrogênio modula a sinalização de serotonina e

norepinefrina em todo o cérebro, incluindo áreas do hipotálamo associadas ao controle de temperatura corporal. Esses níveis reduzidos de endorfinas aumentam a liberação de serotonina e noradrenalina, e estas, por sua vez, podem causar uma queda no ponto de ajuste do centro termorregulador no hipotálamo e provocar, assim, perda de calor inadequada.

A prevalência de ondas de calor durante a menopausa tem sido descrita como até 80% na maioria das sociedades, sendo influenciada por diferentes fatores como idade, etnia, educação, tabagismo, ansiedade e índice de massa corporal elevado. Os sintomas vasomotores costumam ter início por volta dos 51 anos de idade, com as ondas de calor durando em média 7,4 anos, mas, por razões não inteiramente claras, algumas mulheres mantêm-se sintomáticas por mais de 11,8 anos.

HOFFMAN et al. (2014) trazem uma revisão que evidencia que a duração do episódio de fogacho é cerca de 1 a 5 minutos, com aumento da sudorese, frequência cardíaca, taxa metabólica, pressão arterial e condutância da pele. Tais sintomas vasomotores estão associados a distúrbios do sono e estresse. Isso porque os fogachos interrompem o sono dessas mulheres, o que acarreta em fadiga e sintomas depressivos.

Na transição menopáusica, o endométrio se torna atrófico e passa por muitas alterações proliferativas. Além disso, o sangramento uterino anormal é comum na transição menopáusica, sendo fator de risco para o câncer endometrial. Assim, realiza-se a ultrassonografia transvaginal para monitoramento endometrial nesses casos.

Alterações cardiovasculares também estão presentes nessa etapa da vida. Sabe-se que o envelhecimento é fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV). Tal cenário é evidenciado pelo fato que DCV são mais comuns em homens até a meia idade e após a transição menopáusica as mulheres se encontram em maior risco. Cabe destacar que a função endotelial é alterada nesse período, sendo que foi achado que a disfunção endotelial é ainda maior naquelas que se encontram na perimenopausa tardia quando comparadas à perimenopausa inicial. A complacência arterial também é afetada. A transição menopáusica é caracterizada por um fenótipo pró-inflamatório, uma vez que o estrogênio impede a liberação de espécies reativas do oxigênio e inibe a inflamação. Essas alterações estão relacionadas

a tais efeitos cardiovasculares. Não se pode esquecer, ainda, de que alguns fatores de risco para DCV são modificáveis. Portanto, recomenda-se cessação do tabagismo, atividade física, manutenção de um bom perfil lipídico, controle da pressão arterial e do peso.

Ademais, observa-se uma mudança para um perfil hormonal androgênico e também para um perfil lipídico aterogênico, com elevação do nível da lipoproteína de baixa densidade (LDL), dos triglicerídeos (TG) e da redução de lipoproteína de alta densidade (HDL). Sabe-se que há uma maior deposição de gordura abdominal e uma maior prevalência da síndrome metabólica nessa etapa da vida.

A síndrome geniturinária da menopausa ou atrofia vulvovaginal é muito comum na transição menopáusica. Os principais sintomas incluem afinamento do epitélio, perda da rugosidade, estreitamento do canal vaginal e redução da secreção vaginal com ressecamento e irritação vaginais, prurido, dispareunia. Dentre os sintomas urinários pode-se citar incontinência urinária, urgência miccional, noctúria, disúria e predisposição a infecções urinárias. Tais fatores ocorrem devido à presença de receptores de estrogênio em estruturas como vulva, vagina, bexiga, uretra e musculatura da pelve, o que indica que alterações nos níveis estrogênicos afetam essas estruturas. Com isso, é comum disfunção sexual nessas mulheres, observando-se, então, perda da qualidade de vida.

2.5. OSTEOPOROSE

É uma doença osteometabólica causada pela redução progressiva de massa óssea, sendo muitas vezes silenciosa. Possui como consequência as fraturas, sendo mais comum na coluna, colo do fêmur e nos punhos. Devido a osteoporose, a resistência óssea fica comprometida, sendo essa caracterizada por dois fatores: a quantidade óssea, estimada pela medição da densidade mineral óssea (DMO), e a qualidade óssea, um conjunto de propriedades incluindo microarquitetura óssea, taxa de remodelação, grau de mineralização e normalidade da matriz osteoide.

A osteoporose pode ser de dois tipos: a primária se refere a perdas ósseas associadas ao envelhecimento e à deficiência estrogênica

menopáusica, devido à perda do efeito regulador da absorção óssea, promovido por esse. Com isso, a reabsorção óssea (atividade osteoclástica) é acelerada e, em geral, não é contrabalançada por formação óssea compensatória, sendo essa perda mais intensa nos anos iniciais da pós menopausa. Já a osteoporose secundária é causada por outras doenças ou medicações.

2.5.1. Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente um terço das mulheres de raça branca, com idade superior aos 65 anos, tem osteoporose. Estimativa recente da prevalência de qualquer fratura de fragilidade foi de 56 milhões em todo o mundo no ano 2000.

2.5.2. Fisiologia

A integridade óssea se dá através do processo de remodelação, o qual é composto por quatro fases: reabsorção, reversão, formação e quiescência, e envolve os osteoblastos, responsável pela formação do osso, os osteoclastos, derivados dos osteoblastos e responsáveis pela reabsorção óssea; e os osteócitos, com papel de coordenação da unidade básica multicelular. Os osteócitos funcionam com importante fonte de RANK/RANKL (receptor ativador do fator nuclear kappa B/ligante do receptor do fator nuclear kappa B), que regulam o nascimento e a maturação de osteoclastos (destruição, reabsorção e remodelação óssea) e a interleucina (IL)-33, como citocina antiosteolastogênica, e a IL-34 e a IL-17, como citocinas próosteoclastogênicas. O estrogênio pode exercer parte dos seus efeitos antirreabsortivos no osso por meio da estimulação da expressão da osteoprotegerina, que bloqueia a interação de RANK com RANKL, em osteoblastos e osteócito, e sua deficiência colabora para a incidência de maior reabsorção do que formação levando à perda progressiva da massa óssea.

Qualquer redução na ingestão ou na absorção intestinal de cálcio reduz o nível sérico de cálcio ionizado, estimulando a secreção do hormônio da paratireóide, mobilizando o cálcio dos ossos, por meio da atividade

osteoclástica, aumento da absorção intestinal de cálcio, estimulação da reabsorção renal de cálcio. Em mulheres pré-menopáusicas normais, essa sequência de eventos faz com que o PTH retorne aos valores normais, já na mulher pós menopáusica, a deficiência de estrogênio aumenta a sensibilidade do osso ao PTH, retirando mais cálcio dos ossos para qualquer valor dele. Devido a isso, recomenda-se suplementação de cálcio e vitamina D para essas pacientes.

2.5.3 Diagnóstico

O diagnóstico da osteoporose se dá pela DMO, determinação da massa óssea, por absorciometria da coluna lombar, rádio e colo do fêmur. Os resultados devem ser registrados em pontuações T (T-scores), medidas através do desvio padrão. DMO é descrita como um valor absoluto em g/cm², T-score (comparação da massa óssea do indivíduo testado com a média da massa óssea de uma população adulta jovem saudável) e Z-score (comparação da massa óssea do indivíduo testado com a média da massa óssea de uma população pareada pela idade e sexo), ambas expressas em desvio-padrão (DP). No ano de 1994, a OMS estabeleceu o diagnóstico densitométrico para mulheres na pós-menopausa de acordo com os limiares de T-score.

2.6. TERAPIA HORMONAL

A terapia hormonal (TH) apresentou muitas controvérsias ao longo dos anos, passando por diversos estudos para avaliar os riscos e benefícios. Portanto, é preciso avaliar cada caso individualmente de modo a atingir a conduta adequada.

Existem diferentes vias de administração (oral, transdérmica ou tópica), regime (contínuo ou sequencial), tipo de hormônio (bioidêntico ou sintético) e composição (estrogênio isolado ou combinado com progesterona). A terapia estrogênica combinada é empregada em mulheres não hysterectomizadas, uma vez que os progestagênios são utilizados para reduzir o risco de câncer endometrial, apresentando efeitos antiproliferativos. Em

geral, os progestagênios são administrados pela via oral, porém existem outras alternativas como o Mirena. O regime contínuo é aquele em que os progestagênios são administrados diariamente junto ao estrogênio, na pós-menopausa. Já o regime sequencial é aquele em que os progestagênios são utilizados nos últimos 10 dias do mês enquanto o estrogênio é utilizado de forma contínua, na transição menopáusica. A revisão feita pela Associação Brasileira de Climatério aborda que a administração estrogênica oral está associada a um maior risco de tromboembolismo venoso, especialmente devido a alterações pró-trombóticas relacionadas à primeira passagem hepática, não encontrada na via transdérmica e vaginal. Além disso, a revisão feita por FERNANDES, et al., 2018 relata que a via oral está relacionada ao aumento dos níveis de triglicerídeos e da lipoproteína de baixa densidade (HDL), bem como à redução da lipoproteína de baixa densidade LDL. Portanto, geralmente opta-se pela terapia estrogênica via transdérmica ou tópica.

É importante salientar que o período de início da TH é relevante para os efeitos benéficos do tratamento. Quando se inicia a TH antes dos 60 anos ou dentro de 10 anos da pós-menopausa os benefícios superam os riscos, uma vez que pode diminuir o risco cardiovascular nessas mulheres. Por esse motivo, é importante iniciar a reposição hormonal no momento adequado, conhecido como “janela de oportunidade”, na peri e pós-menopausa inicial. Conforme aponta a Sobrac, a duração da TH deve ser individualizada para cada paciente, não havendo tempo máximo ou mínimo e focando sempre em uma maior qualidade de vida.

Atualmente, as principais indicações para a terapia hormonal são presença de sintomas vasomotores, síndrome geniturinária da menopausa e prevenção da perda de massa óssea. Também pode ser utilizada para manejo da menopausa precoce.

A TH é considerada a forma de tratamento mais eficaz para o controle dos sintomas vasomotores, independente do uso de progestagênios, sendo que o regime terapêutico deve ocorrer de forma individualizada para cada paciente. Os benefícios se sobrepõem aos riscos nesse caso, desde que realizado na janela de oportunidade. O uso de progestagênios pode ser eficaz para aquelas que apresentam contraindicação ao estrogênio, porém está mais associado ao sangramento vaginal. Em relação ao manejo da síndrome

geniturinária da menopausa, a terapia via vaginal com base em estrogênios é a mais eficiente, em geral pode ser realizada por um curto período - 4 a 12 semanas. Quando realizada essa via, não há necessidade de associar um progestagênio. Sabendo dos efeitos do estrogênio no metabolismo ósseo, a TH está relacionada à redução de fraturas e da densidade mineral óssea (DMO). Entretanto, com a interrupção do tratamento, o caráter protetor ósseo é rapidamente perdido. São necessárias consultas anuais ou semestrais para avaliação dos sintomas e efeitos colaterais para se estabelecer a relação do risco-benefício da TH para todos esses casos.

A TH ainda possui efeitos sobre outros fatores, embora não sejam considerados como indicação para a realização do tratamento. Em relação aos efeitos cardiovasculares, a revisão da Sobrac concluiu que existem benefícios cardiovasculares da TH quando realizada na janela de oportunidade, porém há um aumento do risco em mulheres pós-menopausa, o que demonstra a importância de se iniciar o tratamento em um momento oportuno. No que se refere à hipertensão arterial, a revisão de Fernandes, et al. (2018) aborda que os estrogênios podem aumentar a síntese de angiotensina, o que acaba por elevar a pressão arterial. Portanto, a via não oral seria mais recomendada para pacientes hipertensas. Além disso, a TH pode reduzir a resistência à insulina.

Em relação ao risco de câncer de mama, a Sobrac conclui que o risco para essa patologia é pequeno, sendo que tal risco diminui com a interrupção do tratamento e quando aplicado estrogênio isolado. Entretanto, pacientes que já tiveram câncer de mama são contraindicadas para TH. No que se refere ao câncer de endométrio, conforme apontado por MELO, et al. (2018), o uso de estrogênio isolado está associado a um risco maior. A terapia combinada reduz ou não aumenta esse risco.

Portanto, evidencia-se a importância de entender a particularidade de cada paciente para que seja alcançado o regime terapêutico mais eficaz para cada caso visando uma maior qualidade de vida.

2.7. DIAGNÓSTICO

De maneira geral, o diagnóstico de transição menopáusica pode ser feito com a comprovação de sintomas próprios da idade e exame físico

completo. É evidente que uma mulher de 50 anos com irregularidade menstrual, fogachos e ressecamento vaginal esteja na transição. Outros testes, como dosagem de FSH e de estradiol, são necessários para comprovar insuficiência ovariana.

2.8. EXAME FÍSICO

É importante registrar variáveis, como estatura, peso e IMC, que podem ser usadas para orientar as pacientes sobre exercício físico, perda ou ganho de peso. Além disso, a avaliação da distribuição do peso e da circunferência abdominal permite identificar a presença de obesidade truncal, que representa fator de risco importante de comorbidade. A perda de estatura pode estar relacionada com osteoporose e com fraturas vertebrais por compressão. O declínio cognitivo não é comum em mulheres na transição menopáusica, embora queixas de esquecimento ou de pensamentos esparsos possam fazer parte do processo normal de envelhecimento. A investigação sobre bem-estar psicossocial faz parte da avaliação da transição. Alterações na pele associadas com deficiência estrogênica incluem afinamento e enrugamento. Além disso, várias lesões da pele estão comumente associadas ao envelhecimento e ao fotoenvelhecimento.

Durante a transição menopáusica, os níveis estrogênicos diminuem e o tecido glandular das mamas é substituído gradualmente por tecido adiposo. O exame da vulva pode revelar perda de tecido conectivo que resulta em contração dos lábios maiores. Os lábios menores podem desaparecer completamente, e, com frequência, há estreitamento do introito vaginal. O exame da vulva permite verificar a presença de hiperemia, atrofia ou fibrose. A aparência clássica da vagina atrófica inclui ausência de rugas e mucosa vaginal pálida e seca. Com frequência, os tecidos epiteliais são friáveis e pode-se observar a presença de petéquias na submucosa. Os marcadores de atrofia vaginal incluem pH vaginal acima de 5,0 e alteração no índice de maturação da parede vaginal, com predominância de células basais. A cultura vaginal pode revelar a presença de bactérias patogênicas normalmente não encontradas na vagina.

2.9 EXAMES LABORATORIAIS

Dosagem de gonadotrofinas. Dosagem de estrogênio: Os níveis estrogênicos podem estar normais, elevados ou baixos dependendo do estágio da transição menopáusica. Somente na menopausa, esses níveis são extremamente baixos ou indetectáveis. As mulheres que recebem pílulas de estradiol como terapia de reposição podem ter valores elevados de estradiol sérico variando entre 300 e 500 pg/mL. Embora esses níveis sejam comuns, esse método de reposição não deve ser praticado.

Índice de maturação estrogênica: As amostras para medir o índice de maturação podem ser coletadas durante o exame especular da vagina, simultaneamente com o esfregaço de Papanicolaou. A leitura do índice deve ser feita da esquerda para a direita e se refere ao percentual de células escamosas parabasais, intermediárias e superficiais que aparecem no esfregaço. A soma dos três valores deve ser igual a 100% (Fig. 21-11). Por exemplo, um índice de maturação de 0:40:60 indica 0% de células basais, 40% de células intermediárias e 60% de células superficiais. Esse índice reflete estrogenização vaginal adequada. Deslocamentos para a esquerda indicam aumento nas células parabasais ou intermediárias, o que denota níveis baixos de estrogênio. Por outro lado, deslocamentos para a direita refletem aumento nas células intermediárias ou superficiais, o que está associado a níveis estrogênicos mais elevados.

Marcadores urinários e séricos de reabsorção e formação óssea: Os marcadores séricos da formação óssea são osteocalcina, fosfatase alcalina específica para ossos e dois propeptídeos do procolágeno tipo I. Os marcadores da reabsorção óssea incluem hidroxiprolina urinária, piridinolina (PIR) urinária e deoxipiridinolina (DPD), assim como o N-telopeptídeo de ligação cruzada com colágeno.

2.10. TRATAMENTO

2.10.1. Tratamento não-hormonal

Embora a terapia hormonal seja o método mais eficaz no tratamento dos sintomas vasomotores há uma grande busca pelo tratamento não hormonal, o qual inclui técnicas comportamentais, técnicas psicocorporais, controle dietético e suplementos e prescrição medicamentosa (North American Menopause Society, 2015). Em relação às técnicas comportamentais não foram encontrados estudos científicos sobre técnicas de resfriamento corporal como uso de roupas leves e nem evitar o consumo de estimulantes como bebidas alcoólicas e cafeína. A atividade física apresenta muitos benefícios para a saúde, por isso recomenda-se fortemente que as mulheres climatéricas pratiquem exercícios, embora ensaios clínicos randomizados não suportem qualquer benefício da atividade física para a melhora das ondas de calor (North American Menopause Society, 2015; Goldstein et al., 2016). Apesar de a ioga (grau de evidência baixo) ter mostrado alguma melhora nos SVMs mais do que os controles, os dados ainda são considerados inconsistentes (Goldstein et al., 2016).

As TPCs envolvem controle da mente, para redução de estresse, com técnicas de relaxamento apresentando ainda evidências atuais limitadas e inconsistentes para o tratamento dos SVMs (North American Menopause Society, 2015; Goldstein et al., 2016; Santen e, Loprinzi, s/d). Também inclui a prática da respiração compassada e estratégias cognitivas como a hipnose clínica, a qual possui evidência limitada, mas os estudos sugerem que pode ser uma estratégia promissora para o controle de ondas de calor (North American Menopause Society, 2015; Goldstein et al., 2016; Santen e Loprinzi, s/d).

Alimentos e fitomedicamentos:

As isoflavonas são uma classe de fitoquímicos que incluem a genisteína, daidzeína, gliciteína, biocanin A e formononetina, que se ligam aos receptores de estrogênio (REs), com maior afinidade por RE- β do que por RE-

α , e possuem propriedades tanto como agonista quanto como antagonista do estrogênio. Os resultados do uso das isoflavonas são obtidos mais lentamente do que com medicamentos tradicionais. A genisteína e a daidzeína são encontrados em quantidades elevadas na soja e produtos da soja, assim como no trevo-vermelho, kudzu e amendoim (Febrasgo, 2018).

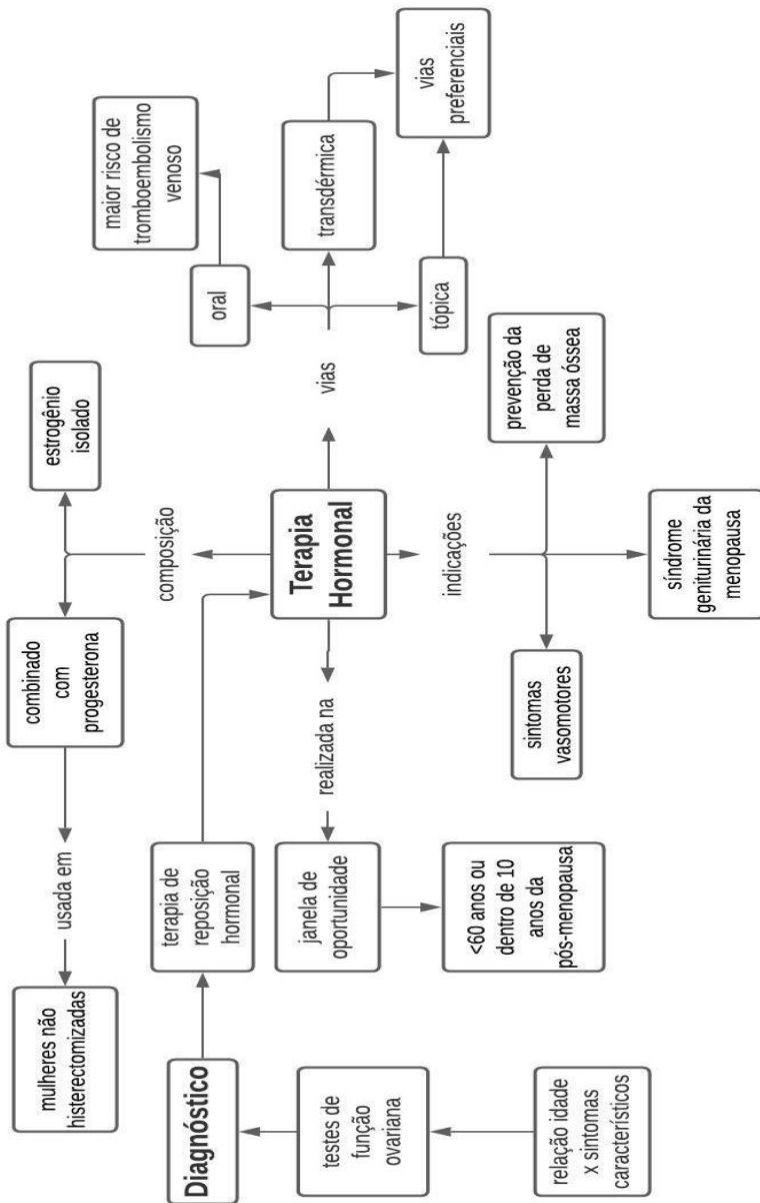
O equol, um anti-inflamatório não hormonal estrogênico, produzido por bactérias intestinais a partir da daidzeína, se liga a ambos os REs, mas com elevada afinidade por RE- β ; assim, ele é muitas vezes designado como um agonista RE- β . Estudo com suplementação de equol e resveratrol mostram melhora de alguns sintomas climatéricos e da qualidade de vida após 12 semanas de tratamento (Davinelli et al., 2017).

Os fitomedicamentos atualmente aprovados pela Agência Nacional de Vigilância (Anvisa) para o tratamento dos sintomas do climatério, embora não apresentem eficácia significativa, são os derivados do *Glycine max* (L.) Merr (soja); o *Trifolium pratense* L. e a *Actaea racemosa* L. ou black cohosh (North American Menopause Society, 2015; Brasil, 2016).

Entre as terapias farmacológicas não hormonais são usados antidepressivos ISRSs como a paroxetina, escitalopram, citalopram e sertralina, e os IRSNs, como a venlafaxina e a desvenlafaxina. Esses antidepressivos atuam aumentando a biodisponibilidade de serotonina e norepinefrina, pois atuam bloqueando a recaptação desses neurotransmissores pela célula pré-sináptica, podendo, assim, diminuir os SVMs. Metanálises recentes indicam que paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina e desvenlafaxina são os mais efetivos, reduzindo em 65% a frequência e a severidade das ondas de calor (Handley e Williams, 2015), enquanto a fluoxetina e a sertralina parecem ser menos efetivas ou com eficácia duvidosa (Handley e Williams, 2015; Shams et al., 2014).

Fluxograma 1

Terapia Hormonal na menopausa



Fonte: Elaborado pelo autor com base em textos do Tratado de Ginecologia da Febrasgo (2019).

REFERÊNCIA

FERNANDES, César E. et al., Terapêutica hormonal e doença cardiovascular. IN: Tratado de Ginecologia Febrasgo. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

Ghisletti S, Meda C, Maggi A, Vegeto E. 17beta-estradiol inhibits inflammatory gene expression by controlling NF-kappaB intracellular localization. Mol Cell Biol. 2005 Apr;25(8):2957-68. doi: 10.1128/MCB.25.8.2957-2968.2005.

HOFFMAN, Barbara L. et al. Ginecologia de WILLIAMS. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2014.

MELO, Nilson R. et al., Terapêutica hormonal e câncer. IN: Tratado de Ginecologia Febrasgo. 1. ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2019.

NAHAS, Eliana Aguiar P.. NETO, José Nahas. Terapêutica hormonal: benefícios, riscos e regimes terapêuticos. IN: Tratado de Ginecologia Febrasgo. 1. ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2019.

Portman DJ, Gass ML, Panel VATCC. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Menopause. 2014.

The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017 Jul;24(7):728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921. PMID: 28650869.

Tratado de Ginecologia Febrasgo. 1. ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2019.
WENDER, Maria Celeste Osório; DALL'AGNO. Climatério: Conceito, Epidemiologia, Patogenia e consequências do hipoestrogenismo. IN: Tratado de Ginecologia Febrasgo. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.



"Tudo, aliás, é a ponta de um mistério, inclusive os fatos. Ou a ausência deles. Duvida? Quando nada acontece há um milagre que não estamos vendo."

GUIMARÃES ROSA

9

VULVOVAGINITES CERVICITES URETRITES

Ana Beatriz Machado Lessa,
Cledna de Melo Bezerra

1. GENERALIDADES E CONTEÚDO VAGINAL FISIOLÓGICO

As infecções do trato genital inferior constituem entidades de grande relevância clínica, sendo o corrimento genital, sintoma clássico destas patologias, correspondente a cerca de metade das queixas relatadas em consultas ginecológicas, associado ou não a outras manifestações.

Níveis subinfecciosos de diversos microrganismos colonizam a vagina de mulheres saudáveis, ecossistema dinâmico que inclui espécies bacterianas aeróbias – com destaque para os *Lactobacillus* sp. -, além de anaeróbias facultativas, estritas, e leveduras, como a *Candida* sp.

O estrógeno produzido pela mulher estimula o depósito de glicogênio nas células epiteliais vaginais, que é, posteriormente, degradado em glicose e ácido láctico, por ação dos *Lactobacillus*. Esse processo determina um pH vaginal $\leq 4,5$ na maioria das mulheres em idade reprodutiva, e mais elevado em jovens pré-púberes e nas mulheres após a menopausa, devido à menor produção do hormônio.

Tal mecanismo, associado à produção de peróxido de hidrogênio, também pelos lactobacilos, associa-se ao controle da população dos componentes presentes na flora, e à prevenção da instalação de microrganismos patogênicos. Um desbalanço nele, portanto, aumenta a susceptibilidade a infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), vulvovaginites e à vaginose bacteriana (VB).

Nesse sentido, é possível estabelecer como características do conteúdo vaginal fisiológico: aspecto incolor ou esbranquiçado, consistência fluida, mucosa ou flocular; pH entre 4,0 e 4,5, odor típico e ausência de desconforto. Apresenta, ainda, quantidade variável de acordo com faixa etária, fase do ciclo menstrual, excitação sexual, e na gestação. Acrescentem-se a esses, fatores externos frequentemente associados à instalação de mudanças no aspecto, no volume e no odor da descarga vaginal, sejam fisiológicas ou patológicas, como o uso e o tipo de contraceptivos, a frequência de intercurso sexual, se é ou não protegido, se há troca frequente de parcerias e a quais práticas a paciente adere; o uso de duchas ou produtos desodorantes, antibióticos ou outras medicações imunossupressoras, além de situações de estresse.

Quando o conteúdo vaginal é abundante, exteriorizando-se pelo vestibulo da vagina, de modo a molhar as vestes da paciente, passa a ser denominado corrimento, que pode ser o mero aumento da secreção fisiológica, como ocorre na vaginose citolítica, decorrente do crescimento anômalo dos bacilos de Döderlein; ou o resultado de reações inflamatórias e infecciosas exsudativas, mormente as vulvovaginites por *Candida sp.* ou por *Trichomonas vaginalis*; e a vaginose bacteriana. Tais afecções representam as etiologias de 70% das vulvovaginites, e atingem o epitélio estratificado da vulva e/ou vagina, podendo estender-se até o ectocérvice, diferenciando-se das cervicites, que acometem a endocérvice.

Para além destas causas infecciosas, importa conhecer outras etiologias de corrimento genital patológico, a saber: processos alérgicos, corpo estranho (especialmente em crianças), traumatismos, neoplasias dos órgãos genitais internos, vaginite inflamatória descamativa, vaginite atrófica (em mulheres na pós-menopausa), e a vaginite lactacional. Pontuem-se, ainda, as patologias capazes de provocar inflamação e prurido vulvovaginal não

necessariamente acompanhada de corrimento, simulando as vulvovaginites, como quadros dermatológicos: dermatites alérgicas ou irritativas, líquen escleroso, e psoríase.

2. VULVOVAGINITES

2.1. CANDIDÍASE VULVOVAGINAL (CVV)

2.1.1. Introdução

Trata-se de uma infecção provocada por um fungo polimórfico oportunista do gênero *Candida*, sobretudo a espécie *Candida albicans*, única com capacidade de dimorfismo, sendo responsável por cerca de 90% dos casos. Dentre as demais espécies, destaque-se a *C. glabrata*, segunda em prevalência, atingindo 8% dos casos; além de *C. krusei*, *C. parapsilosis*, e *C. tropicalis*, que perfazem a maior parte do percentual restante de casos. Mulheres após a menopausa e em uso de terapia de reposição hormonal apresentam risco aumentado de desenvolver CVV por espécies não albicans.

Diferentemente das outras formas de candidíase, e, a despeito do risco aumentado em contexto de imunossupressão, a CVV é uma entidade clínica que acomete mulheres imunocompetentes, principalmente no menacme, sendo menos frequente em crianças e no pós-menopausa, o que sugere uma colonização fúngica hormônio-dependente. Isso torna o trato genital inferior feminino o sítio mais prevalente de infecção por cândida, com cerca de 75% das mulheres apresentando pelo menos um episódio no decorrer da vida, 50% dois ou mais episódios e 5 a 8%, devido a uma incapacidade de controle do processo agudo, desenvolvendo a forma recorrente do agravo, definida por 4 ou mais quadros sintomáticos em um ano.

2.1.2. Fisiopatologia

A CVV é considerada uma infecção endógena, por ser provocada por espécies de leveduras saprófitas, de modo que 10 a 20% das mulheres são colonizadas de maneira assintomática pelo fungo, tornando a cultura pouco indicada para o diagnóstico. Algumas situações, porém, predis põem a uma

superpopulação fúngica, seguida de invasão epitelial, produção de fatores de virulência, e inflamação exuberante da mucosa.

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de CVV os **fatores que alteram a microbiota vaginal**, quais sejam: estados hiperestrogênicos (obesidade, SOP e gestação), diabetes mellitus descompensado, uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), uso recente de antibióticos de largo espectro, emprego de contraceptivos orais combinados, atividade sexual, uso de roupas ou peças íntimas inadequadas, que aumentem umidade e calor, maus hábitos alimentares e de higiene, e o contato com substâncias irritantes ou potencialmente alergênicas, como sabonetes perfumados e desodorantes íntimos. A estes, somam-se os quadros que **reduzem a capacidade de defesa do hospedeiro**, como a imunossupressão por medicamentos, como corticosteroides, outros imunomoduladores, quimio e radioterapia, ou a imunodepressão por doenças de base, e a própria gravidez.

2.1.3 Manifestações Clínicas

O quadro clínico clássico da CVV é caracterizado por prurido, ardência, edema, hiperemia vulvar, e percepção de um corrimento esbranquiçado, que pode ser fluido, mas é geralmente grumoso (com aspecto em “leite talhado”), e sem odor característico. Pode haver, ainda, dispareunia de introito vaginal e disúria externa.

Para mais, a CVV pode ser classificada em complicada e não complicada. É dita não complicada quando **todos** os seguintes estão presentes: sintomas leves ou moderados, o agente etiológico provável é a *C. albicans*, a paciente apresenta episódios esporádicos e não possui comorbidades. Em contrapartida, pode ser considerada complicada a candidíase recorrente, ou com sintomas severos, com agente etiológico não *albicans*, em pacientes gestantes ou que apresentam comorbidades (diabetes, HIV, em uso de imunossupressores, etc). Esta última é vista em 10% a 20% das mulheres.

2.1.4. Diagnóstico

A inspeção da genitália externa pode evidenciar eritema, edema e fissuras vulvares, presença de corrimento grumoso no vestibulo da vagina, além de, eventualmente, escoriações e lesões satélites eritemato-vesicopustulosas, decorrentes da coçadura. O exame especular, por sua vez, demonstra hiperemia da mucosa vaginal, leucorreia em quantidade variável, de aspecto espesso ou flocular, aderida ou não às paredes vaginais, conforme pode ser visto na **Figura 1**.

Figura 1

Exame especular evidenciando colo hiperemiado, com leucorreia de aspecto grumoso, aderida à mucosa.



Fonte: Cedida pelo Prof. Dr. José Humberto Belmino Chaves.

Vale ressaltar que o teste de Schiller, com ou sem o colposcópio, revela colpíte em pontos, possivelmente erosiva, quando há intenso processo inflamatório, o que a distingue da vaginose bacteriana, em que se nota integridade das paredes, sem aderência de placas ao epitélio vaginal e pequena ou ausente reação inflamatória.

Sabe-se que estes sinais não são patognomônicos de candidíase vulvovaginal, e é fundamental que se estabeleça o diagnóstico diferencial com quadros dermatológicos, herpes genital e outras causas de vulvovaginites. Daí a importância da associação a dados laboratoriais para o estabelecimento de um diagnóstico acurado.

Nestas pacientes, o pH vaginal encontra-se geralmente normal (abaixo de 4,5), no entanto não é incomum a associação com VB, que pode aumentá-lo, tornando essa medida pouco relevante. Ademais, o teste das aminas (whiff

test) é negativo na candidíase isolada, ou seja, com a adição de KOH a 10% a uma gota de conteúdo vaginal em uma lâmina, não há desprendimento de odor fétido, ao contrário do que é visto na VB.

É sempre importante confirmar o diagnóstico clínico com a visualização dos fungos. Para tal, pode-se lançar mão da citologia a fresco, na qual são colocadas em uma lâmina de vidro uma gota de conteúdo vaginal coletada de fórnice anterior e uma de soro fisiológico ou hidróxido de potássio a 10%, buscando a constatação, ao microscópio, da presença de hifas e/ou esporos. Possui sensibilidade em torno de 50% a 60%, a depender da experiência do profissional, contudo é considerada um método bastante específico, ao contrário da cultura, que é muito sensível, porém pouco específica para distinção entre a infecção e a mera colonização pela cândida. Nos casos esporádicos, a positividade do exame a fresco basta. Contudo, diante de resultado negativo em paciente sintomática, está justificada a continuidade da investigação com a bacterioscopia pelo Gram e a cultura em meios específicos, particularmente nos casos recorrentes.

2.1.5 Tratamento

Depende do tipo de CVV, de modo que deve seguir o descrito nos Quadros 1 e 2:

Quadro 1

Tratamento da CVV não complicada

CVV não complicada	Fármacos de escolha
1ª opção – medicamentos tópicos.	Miconazol creme a 2%, ou outros derivados imidazólicos, via vaginal, um aplicador cheio, por 7 dias OU
	Nistatina 100.000 UI, via vaginal, uma aplicação diária, por 14 dias.
2ª opção – antifúngicos por via oral.	Fluconazol 150mg, VO, dose única OU
	Itraconazol 100mg, 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por 1 dia.

Fonte: Adaptado de PCDT, 2020.

Quadro 2

Tratamento da CVV complicada e das CVVs recorrentes

CVV complicada ou recorrente	Fármacos de escolha
------------------------------	---------------------

Fase de Indução	Fluconazol 150mg, VO, 1x/dia, nos dias 1, 4 e 7 OU
	Itraconazol 100mg, 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por 1 dia OU
	Miconazol creme vaginal tópico diário por 10-14 dias.
Fase de Manutenção	Fluconazol 150mg, VO, 1x/semana por 6 meses OU
	Miconazol creme vaginal tópico, 2x/semana ou óvulo vaginal, 1x/semana, todos durante 6 meses

Fonte: Adaptado de PCDT, 2020.

Deve-se orientar à paciente que administre as medicações tópicas à noite, ao deitar, para evitar perda da droga (BRASIL, 2020). Para mais, é essencial informar que a base oleosa de cremes e óvulos pode prejudicar a eficácia dos preservativos, e que os azólicos podem provocar prurido, para que não haja confusão com piora do quadro.

Em gestantes e lactentes está contraindicado o tratamento por via oral, estando recomendadas apenas as opções tópicas descritas. Por fim, já que não se trata de uma IST, o tratamento das parcerias não deve ser indicado rotineiramente, exceto na presença de sintomas, ou infecção fúngica genital ou extragenital comprovada. Contudo, alguns autores o consideram adequado também em casos selecionados de CVV recidivante.

2.1.6 Prevenção e Prognóstico

Para os episódios de CVV não complicada, os tratamentos tópicos breves e os sistêmicos em dose única ou de curta duração costumam proporcionar a resolução completa do quadro. Apesar disso, já existem relatos de resistência aos azólicos.

O índice de recorrências da CVV é elevado, e pode ser determinado por vários fatores, como: alterações na imunidade local, novas espécies de fungos, presença de reservatórios extragenitais, e de um ou mais fatores predisponentes.

Nesse sentido, a adequação de medidas gerais de higiene, vestuário e hábitos de vida, assim como a eliminação ou controle dos diferentes fatores risco, corroboram um melhor resultado.

2.2 VAGINOSE BACTERIANA (VB)

2.2.1 Introdução

A vaginose bacteriana é a afecção mais frequente do trato genital inferior feminino durante o menacme, seja em gestantes ou não. Trata-se da etiologia mais comum de corrimento vaginal patológico, caracteristicamente com odor desagradável, associando-se, no Brasil, a 40% dos casos em que as pacientes reportam queixas vaginais, embora seja assintomática em 50% dos casos.

Assim como a CVV, é considerada uma infecção endógena.

2.2.2 Fisiopatologia

Este quadro complexo é marcado pela inversão da flora bacteriana vaginal normal, na qual ocorre perda de lactobacilos e supercrescimento de anaeróbios estritos e facultativos, como as bactérias dos gêneros: *Gardnerella*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, e *Bacteroides*, além da *Atopobium vaginae*, das bactérias associadas à vaginose bacteriana, provisoriamente chamadas BVAB1, BVAB2, BVAB3; *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Streptococcus agalactiae*.

A *Gardnerella vaginalis* está presente em 95-100% dos casos de VB, sendo mais virulenta que o restante in vitro, com maior atividade citotóxica pela produção de vaginolisina, e maior capacidade de adesão ao epitélio. Contudo, também pode ser encontrada em mulheres saudáveis, sexualmente ativas ou não, o que sugere que a colonização pela *Gardnerella* pode ser necessária, mas não basta para determinar um quadro de VB.

Para mais, essa queda na população de lactobacilos culmina no aumento do pH, devido à diminuição da conversão de glicogênio a ácido lático. Associado a isto, a *Gardnerella vaginalis* produz aminoácidos, metabolizados

pelas outras bactérias anaeróbicas da VB em aminas voláteis, denominadas putrescina, cadaverina e trimetilamina, que, como o próprio nome insinua, são responsáveis pelo odor fétido, em geral, a principal queixa da paciente com VB.

Dentre os fatores de risco associados à VB, destaque-se: cor preta, tabagismo, contracepção com dispositivos intrauterinos, abuso de drogas, imunossupressão, uso de duchas vaginais, menstruação, estresse crônico, e diversas situações relacionadas ao comportamento sexual, como: início precoce da vida sexual, múltiplas parcerias, não aderência ao preservativo, sexo oral, parceiro não circuncisado, sexo anal receptivo antes da penetração vaginal, uso e compartilhamento de objetos sexuais, além de presença de ISTs. Outrossim, mulheres que fazem sexo com mulheres têm alta prevalência de VB (25% a 52%).

2.2.3 Manifestações Clínicas

Comumente, a paciente apresenta-se com corrimento vaginal homogêneo, esbranquiçado, branco-acinzentado ou amarelado, de intensidade variável, e odor desagradável, usualmente descrito como semelhante ao de peixe, que piora com o intercurso sexual desprotegido e durante a menstruação, pela alcalinização do conteúdo da mucosa. Por vezes, apenas o odor se faz presente.

Quando isolada, não produz disúria, nem dispareunia, por não ser acompanhada de processo inflamatório. Contudo, na vigência de coinfeções, estes sintomas podem ser relatados.

2.2.4 Diagnóstico

A VB pode ser diagnosticada clinicamente utilizando-se dos critérios de Amsel, ou pela avaliação da microbiologia, mediante emprego do escore de Nugent.

Na presença de ao menos três dos critérios de Amsel, descritos a seguir, pode-se estabelecer o diagnóstico presuntivo: corrimento vaginal branco-acinzentado, homogêneo, aderente às paredes vaginais; alcalinização

do pH vaginal ($>4,5$); presença de clue cells, ou células chave (células escamosas individuais revestidas por uma camada de bactérias obscurecendo as margens de suas membranas), no exame de lâmina a fresco; e teste das aminas positivo.

Vale salientar que, ao exame especular, as paredes vaginais, em geral, são íntegras, iodo-positivas ao teste de Schiller, e se verifica corrimento perolado bolhoso. A **Figura 2** evidencia os sinais característicos da VB que podem ser observados.

Figura 2
exame especular demonstrando corrimento esbranquiçado
homogêneo, com microbolhas.



Fonte: Cedida pelo Prof. Dr. José Humberto Belmino Chaves.

O padrão-ouro, porém, é a bacterioscopia com Gram do fluido vaginal, na qual é possível quantificar o número de bactérias patogênicas e de lactobacilos, com vistas a aplicar o escore de Nugent, que determina se há ou não infecção. De acordo com a quantidade de cada morfotipo por campo na microscopia, é dada uma pontuação que varia de zero a quatro, segundo descrito na Tabela 1. A soma dessas pontuações resulta no escore final, que, se for de 0 a 3 é negativo para VB; de 4 a 6, o indivíduo encontra-se com microbiota alterada; e se o resultado for maior ou igual a 7, estabelece-se a VB.

Tabela 1
Escore de Nugent (0-10) para diagnóstico de VB

Pontuação	Lactobacillus	Gardnerella ou Bacteroides spp	Bacilos curvos gram variáveis
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ou 2+
2	2+	2+	3+ ou 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Fonte: Adaptado de Nugent; A Krohn; Hillier, 1991.

Nota: 0: ausência de bactérias, 1+: <1 morfotipo/campo, 2+: 1-4 bactérias/campo, 3+: 5-30 morfotipos/campo, 4+: >30 bactérias/campo.

2.2.5. Tratamento

Deve-se indicar o tratamento para: pacientes sintomáticas; gestantes, mesmo se estiverem assintomáticas, particularmente as com histórico de parto prematuro e que apresentem comorbidades; ou nas mulheres prestes a realizarem exames ou procedimentos invasivos no trato genital, como cirurgias ginecológicas, ou inserção de DIU. Não há razão para suspensão ou adiamento destes em caso de descoberta de VB em exames pré-procedimento, pois pode-se fazer o tratamento concomitantemente. Em mulheres que não serão submetidas a estas situações e estão assintomáticas, não há indicação de rastreamento de VB.

O tratamento da VB é o elencado no **Quadro 3**:

Quadro 3

Tratamento da Vaginose Bacteriana.

Vaginose Bacteriana	Fármacos de escolha
1ª opção – Metronidazol	Metronidazol 250mg, 2 comprimidos por via oral, 2x/dia, por 7 dias OU
	Metronidazol gel vaginal 100mg/g, um aplicador cheio via vaginal, por 5 dias, ao deitar-se.
2ª opção	Clindamicina 300mg, VO, 2x/dia, por 7 dias.
	Metronidazol 250mg, 2 comprimidos por via oral, 2x/dia, por 10 a 14 dias OU

Casos recorrentes	Metronidazol gel vaginal 100mg/g, uso tópico de 1 aplicador cheio, 1x/ dia, por 10 dias, seguido de tratamento supressivo com óvulo de ácido bórico intravaginal 600mg ao dia, por 21 dias e então metronidazol gel vaginal 100mg/g, a ser aplicado 2x/semana, por 4 a 6 meses
--------------------------	--

Fonte: Adaptado de PCDT, 2020.

É fundamental que, durante o tratamento, a paciente abstenha-se de relações sexuais, muito embora não haja necessidade de tratamento de parcerias. Ademais, o profissional deverá esclarecer acerca da necessidade de completar as doses ainda que na presença de fluxo menstrual, bem como da de manter cautela no consumo de bebidas alcóolicas quando a paciente está em uso do esquema de metronidazol, devido ao risco de efeito antabuse.

Tratamentos alternativos com pré-bióticos, pró-bióticos, antissépticos, e a reposição de lactobacilos, considerando o mecanismo fisiopatológico da VB, vem sendo investigados, no entanto ainda não são propostos pelo MS.

2.2.6 Prevenção e Prognóstico

A recorrência da VB é bastante elevada, podendo chegar a 80% após 3 meses de tratamento efetivo.

Em adição, embora a VB costume ser uma condição de curso benigno, e, conforme mencionado, não possa ser classificada como uma das ISTs, pode aumentar o risco para desenvolvê-las. No ciclo gravídico-puerperal e na vigência de procedimentos invasivos, porém, este quadro muda. Daí a indicação de tratamento nesses casos. As complicações incluem parto prematuro, corioamnionite, endometrite pós-cesária, ruptura prematura de membranas ovulares; e, para os procedimentos, risco aumentado de ascensão dos patógenos, com desenvolvimento de doença inflamatória pélvica.

2.3 TRICOMONÍASE

2.3.1 Introdução

A tricomoníase é a infecção sexualmente transmissível de etiologia não viral mais comum no mundo. É provocada pelo protozoário flagelado

unicelular *Trichomonas vaginalis*, e ocorre em maior proporção nas mulheres, em relação aos homens (BRASIL, 2020), o que pode ser resultado de sua resolução espontânea no trato genital masculino em 36–69% dos casos.

Trata-se de entidade subdiagnosticada, sujeita a automedicação e na qual, não raro, se negligencia o tratamento de parcerias, de modo que o ciclo de transmissão é preservado.

Embora a maioria das pacientes parasitadas apresentem-se oligo ou assintomáticas, a tricomoníase associa-se à coinfecção com outras ISTs, seja devido ao comportamento sexual de risco do portador ou ao aumento da susceptibilidade a essas afecções no paciente colonizado pelo *Trichomonas*.

Sua maior incidência se dá em mulheres de 40 a 49 anos, diferentemente da infecção por clamídia, por exemplo, cujo pico de incidência é entre os 19 aos 24 anos de idade. Em contrapartida, nos homens que fazem sexo com homens, o *T. vaginalis* raramente provoca infecções uretrais ou retais, e o rastreamento de assintomáticos, em geral, não se justifica.

2.3.2. Fisiopatologia

É uma infecção adquirida essencialmente por contato sexual direto, muito embora o protozoário possa permanecer viável por algumas horas em ambientes úmidos. O tempo de incubação nas mulheres é de 5 dias a 4 semanas, sendo que um terço destas permanecerão assintomáticas. Nelas, o parasita raramente é eliminado, colonizando por longos períodos o trato genital. Vale frisar que a presença de sintomas não é primordial para possibilitar a transmissão a terceiros.

De modo semelhante às outras ISTs, sua incidência varia segundo fatores como: condição socioeconômica, abuso de drogas, troca recente ou múltiplas parcerias sexuais, não uso de métodos de barreira, e história prévia de ISTs.

Nas mulheres, pode acometer vagina, ectocérvice (mais comuns), mas também endocérvice, bexiga, uretra e as glândulas de Skene e Bartholin; enquanto nos homens, a forma mais prevalente é a de uretrite não gonocócica, porém a inflamação de próstata e de epidídimos também pode ocorrer.

No período pós-menstrual, há exacerbação dos sintomas, devido à alcalinização da vagina, e à obtenção do ferro da hemoglobina pelo protozoário, aumentando sua virulência.

2.3.3 Manifestações Clínicas

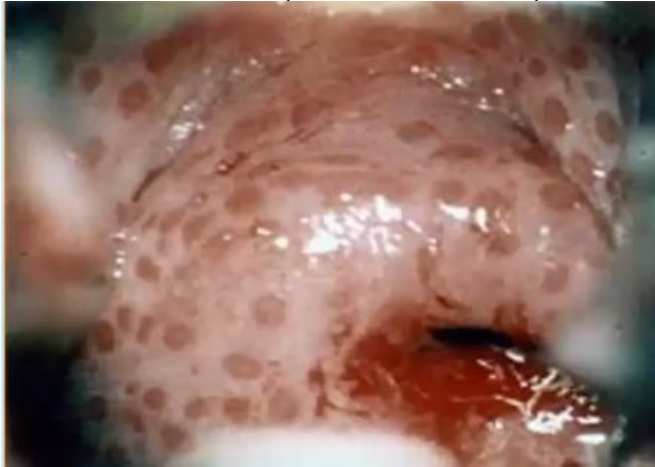
Nas mulheres, o quadro clássico é de corrimento vaginal profuso, de coloração amarelada ou amarelo-esverdeada e odor desagradável, usualmente associado a dispareunia, disúria, prurido, sensação de queimação ou ardor e eritema vulvar, além de, eventualmente, dor pélvica e sinusiorragia. A associação com VB é comum e, nestes casos, o corrimento pode apresentar as características dela, como a cor acinzentada, e ser bolhoso ou espumoso.

2.3.4 Diagnóstico

Na inspeção da genitália externa, pode-se observar hiperemia vulvar, além de presença de corrimento espesso e purulento, que se exterioriza através do introito vaginal. O exame especular, por outro lado, costuma evidenciar um processo inflamatório difuso, com intenso enantema; aumento do conteúdo vaginal, e microulcerações com pequenas sufusões hemorrágicas no colo uterino, em 40% dos casos, demonstrando o denominado “colo em framboesa” (**Figura 3**) ou com aspecto de morango. Nestes casos, o teste de Schiller terá um padrão “tigroide”. A palpação da pelve pode explicitar leve sensibilidade.

Figura 3

Exame especular evidenciando a colpíte difusa da tricomoníase (colo em framboesa).



Fonte: Cedida pelo Prof. Dr. José Humberto Belmino Chaves.

A transudação através da mucosa eleva o pH, alcançando 6,7 a 7,5, o que será demonstrado na fita do exame. A VB associada a esta alcalinização pode produzir odor fétido, de modo que o teste das aminas também pode ser positivo.

Para identificação do patógeno *em si*, pode-se lançar mão do exame a fresco, método mais empregado devido a seu baixo custo e praticidade, que consiste na colocação de uma gota de secreção vaginal e uma de soro fisiológico em temperatura ambiente, para observação ao microscópio. Tem sensibilidade relativamente baixa, cerca de 50% a 60%, e, quando positivo, revela a movimentação pendular do protozoário, e um grande número de leucócitos. Na bacterioscopia com coloração de Gram, o parasita apresentar-se-á Gram-negativo, no entanto, sua imobilidade pode prejudicar a visualização.

Se a suspeição clínica for elevada, em paciente sintomática e com exame a fresco negativo, pode ser requisitada a cultura em meios específicos, particularmente o Diamond, com 75 a 96% de sensibilidade e 100% de especificidade. Por ora, as técnicas de biologia molecular persistem restritas às pesquisas, dado o elevado custo.

Importa destacar que a infecção ativa pelo *T. vaginalis* pode desencadear alterações na citologia oncológica, resultando em laudos descrevendo lesões intra-epiteliais, que podem ser revertidas com a resolução do processo inflamatório. Indica-se repetição do exame em 3 meses para reavaliação. Na realidade, qualquer inflamação ou alteração da secreção vaginal deve suspender a citologia oncológica, pois a análise das alterações precursoras fica prejudicada nessas situações.

2.3.5. Tratamento

Segundo o MS, a terapia de escolha para tricomoníase, que pode ser administrada para não gestantes, gestantes, lactentes e parcerias sexuais, é com uso do **metronidazol**. As duas posologias disponíveis determinam o uso oral do fármaco, e cabe ao profissional ditar a escolha pela opção de única tomada (400mg, 5 comprimidos, dose única total de 2g), **ou** por um tratamento um pouco mais prolongado (2 comprimidos de 250mg, 2x/dia por 7 dias).

As parcerias sexuais devem ser convocadas à consulta para submeterem-se a igual regime de tratamento, preferencialmente em dose única. Durante este período, deve ser recomendada pausa nas relações sexuais. Três meses após o tratamento, nas mulheres, é recomendada reavaliação laboratorial devido a elevada taxa de reinfecções. Idealmente, o rastreio para outras ISTs (HIV, sífilis e hepatites B e C) deve ser solicitado.

2.3.6 Prevenção e Prognóstico

A patologia não costuma associar-se a maus desfechos para a maioria das mulheres, contudo algumas complicações devem ser atentadas: aumento da transmissão de HIV e outras ISTs, maior ocorrência de VB, transporte de diversos patógenos ao trato genital superior, propiciando a ocorrência de DIP e impactos negativos sobre a gestação, como a rotura prematura de membranas ovulares.

Episódios de reinfecção ou permanência do quadro ocorrem com frequência, devido a tratamento inadequado de parcerias, má aderência à

terapêutica, e, mais raramente, à resistência ao metronidazol, o que demanda atenção, considerando que são exíguas as alternativas a este fármaco.

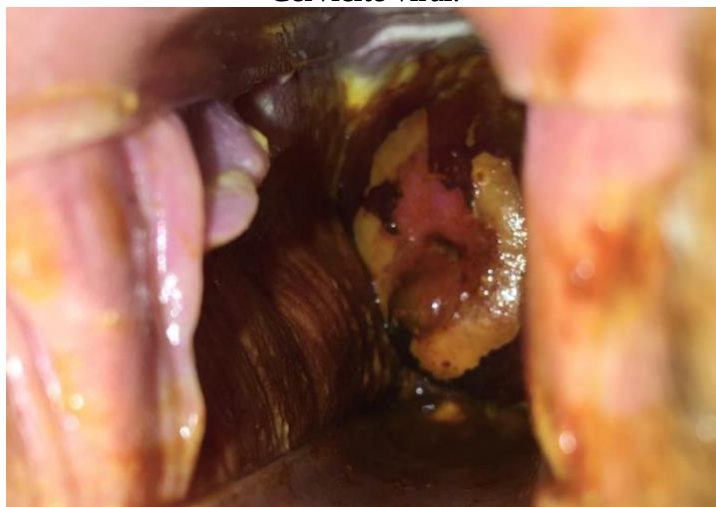
3. CERVICITES

3.1. INTRODUÇÃO

A cervicite é uma síndrome inflamatória bem caracterizada nas mulheres. Acomete a mucosa endocervical, de epitélio colunar, e possui diversas etiologias, contudo as principais são as infecciosas, gonocócicas ou não-gonocócicas.

Os principais agentes associados a ela são a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*, pois a endocérvice é o sítio primordial de infecção por estes patógenos no trato urogenital feminino. No masculino, o local mais acometido é a uretra. Menos frequentemente, podem provocar cervicites também bactérias aeróbias e anaeróbias, e o *Trichomonas vaginalis*, já discutidos neste capítulo, além de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, e dos vírus (**Figura 4**) HSV, HPV, citomegalovírus e adenovírus, prejudicando a eficácia do tratamento empírico de mulheres e de suas parcerias.

Figura 4
Cervicite viral.



Fonte: Cedida pelo Prof. Dr. José Humberto Belmino Chaves.

A *Chlamydia trachomatis* é a causa mais comum de cervicite diagnosticada laboratorialmente, com frequência que varia desde 10 a 50%, a depender do grupo estudado. Acima disto, é a IST de etiologia bacteriana mais prevalente no mundo, de maneira que, em 2015, uma meta-análise conduzida pela OMS determinou que a prevalência global de clamídia é de 4.2% em mulheres, e 2.7% em homens (HUAL *et al.*, 2020). No que diz respeito à infecção pelo gonococo, importa destacar que é também bastante comum, com prevalência global de 0.9% entre jovens e adultos de 15 a 49 anos.

3.2 FISIOPATOLOGIA

Clamídia e gonorreia são capazes de produzir diferentes intensidades de reações inflamatórias agudas na endocérvice, configurando o quadro de cervicite. A extensão da inflamação, porém, depende da virulência do patógeno, e de fatores inerentes ao hospedeiro, de modo que pode atingir uretra e superar o ectocérvice, ascendendo para os anexos, e determinando quadro de salpingite aguda, por exemplo (PHILLIPS, 2019). Vale ressaltar que a gonorreia pode, também, ser encontrada como infecção de sítios extragenitais, a exemplo de faringe, reto e conjuntiva.

A via de transmissão básica dos dois principais agentes é a sexual, e a infecção é frequentemente assintomática, de modo que se favorece o desenvolvimento de inúmeras complicações, particularmente no trato genital superior. Este fato, atrelado à etiologia multifatorial das cervicites, justifica a realização de rastreio em indivíduos que buscam assistência ginecológica por outras queixas.

Fatores predisponentes incluem idade inferior a 25 anos em mulheres sexualmente ativas, sexo desprotegido, novas ou múltiplas parcerias e história prévia de IST, ou infecção ativa no momento.

3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, a cervicite é mais perceptível ao exame, que como queixa da própria paciente. Pode ser identificada como descarga cervical mucopurulenta, com colo friável e doloroso ao manuseio, em paciente oligo ou

assintomática. Nos casos sintomáticos, porém, a afecção pode cursar com corrimento vaginal, sangramento intermenstrual (estes primeiros, os que costumam ser mais significantes), ou sinusiorragia, dispareunia, dor pélvica e sintomas urinários na concomitância de infecção uretral, como disúria e polaciúria.

Clinicamente, não é fácil distinguir clamídia de gonorreia, mas alguns sinais podem sugerir maior probabilidade do diagnóstico de uma em relação à outra. Quando se trata de infecção pelo gonococo, alguns dias após o ato sexual, tido ou não como de risco, podem surgir os sintomas. Estes incluem corrimento purulento abundante, disúria, e infecção de glândulas vestibulares, colo edemaciado, com aspecto congesto, podendo, até mesmo, já manifestar-se com DIP. Não raro, os sintomas surgem no período menstrual ou perimenstrual.

No caso da clamídia, todavia, é mais comum a infecção assintomática, em 61% das mulheres, e a cervicite sintomática, em geral, é menos exuberante que a causada pela gonorreia, com mucorreia, aumento do ectrópio, colo hiperemiado e edemaciado; e a paciente pode notar alterações apenas quando já estiver acometida pelas complicações tardias, como endometrite, DIP, infertilidade por fator tuboperitoneal e gravidez ectópica.

No que tange à infecção no período perinatal, malefícios podem ser vistos para manutenção da gestação, para saúde do feto e para puerpera. As consequências incluem rotura prematura de membranas, parto pré-termo, morte fetal, baixo peso, restrição do crescimento intrauterino, pneumonia e conjuntivite nos recém-natos, e endometrite puerperal.

Na realização do parto vaginal, situa-se entre 30 e 50% o risco de transmissão vertical destes patógenos, associando-se a infecções graves, como septicemia, abscessos, pneumonia, meningite e endocardite. Dentre as manifestações no RN, porém, a mais prevalente é a conjuntivite, que pode configurar uma oftalmia neonatal quando ocorre associada à presença de material mucopurulento, no 1º mês de vida, culminando, inclusive, em cegueira, particularmente quando o agente é a *Neisseria*, motivo pelo qual demanda pronto tratamento. Quando é a clamídia a causadora, o quadro é menos severo, contudo, a profilaxia ocular na 1ª hora (com nitrato de prata a

1% ou colírio de tetraciclina a 1%) não costuma ser tão efetiva quanto o é para o gonococo.

3.4. DIAGNÓSTICO

Sempre que forem encontrados os descritos sinais de cervicite ao exame especular, quais sejam edema, desconforto e sangramento sustentado à manipulação do colo com espátula ou swab, ou exsudato cervical mucopurulento, turvo, insinuando-se a partir do orifício externo do colo, deve-se proceder à investigação diagnóstica. No exame de toque bimanual, a dor à mobilização cervical pode ser indicativa de inflamação dos ligamentos pélvicos decorrente de DIP, principalmente quando é acompanhada de febre.

Faz-se necessário, então, proceder ao diagnóstico laboratorial, por meio da coleta de material da endocérvice. O melhor método é a detecção do material genético destes patógenos por meio de biologia molecular, e deve ser realizado em todos os casos, sintomáticos ou assintomáticos. No Brasil, é, ainda, recomendada a pesquisa para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* por essa técnica para todas as mulheres na primeira consulta de pré-natal.

No entanto, não se deve abrir mão da realização de culturas, para acompanhar a susceptibilidade antimicrobiana destas bactérias. Na indisponibilidade de testes moleculares, alternativas para a detecção de *N. gonorrhoeae* incluem a bacterioscopia corada com Gram, demonstrando diplococos Gram-negativos intracelulares, ou a cultura em meio seletivo, denominado Thayer-Martin modificado, que também poderá isolar o gonococo, particularmente nos casos sintomáticos. Já para a *C. trachomatis*, estão disponíveis a imunofluorescência direta, e a técnica ELISA.

Quando todos os demais agentes forem excluídos, e houver apenas a detecção de *Mycoplasma hominis* ou *Ureaplasma urealyticum*, estes poderão ser considerados patogênicos.

3.5 TRATAMENTO

Seu objetivo é aliviar sintomas, prevenir ascensão do patógeno e complicações futuras e coibir a transmissão a terceiros. As pacientes

submetidas à terapêutica devem estar cientes da necessidade de abstinência sexual até o término do tratamento ou após 7 dias de qualquer regime de dose única.

A terapia empírica com cobertura para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* costuma ser adotada em pacientes de alto risco, em que não há certeza do seguimento, ou quando não estão disponíveis testes diagnósticos, e há de se considerar que estas bactérias frequentemente aparecem associadas, o que também justifica a conduta. Diante de resultados dos exames microbiológicos, permite-se a terapia para um único agente.

As opções terapêuticas são estas (**Quadro 4**):

Quadro 4: Tratamento da Clamídia e da Gonorreia

Afecção	Fármacos de escolha
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO em dose única (opção para gestantes) OU Doxiciclina 100mg, VO, com duas tomadas diárias, durante 7 dias.
Infecção gonocócica não complicada (na qual se incluem as cervicites, uretrites, faringites e infecções retais)	Ceftriaxona 500mg, em dose única, via IM + Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, também dose única, VO.
Infecção gonocócica disseminada	Ceftriaxona 1g por dia, via IM ou IV, por um mínimo de 7 dias + Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única.
Conjuntivite gonocócica no adulto	Ceftriaxona 1g, em dose única por via IM.
Oftalmia neonatal	Ceftriaxona 25 a 50 mg/kg/dia, com máximo de 125mg, dose única.

Fonte: Adaptado de PCDT, 2020.

Note-se que a associação com azitromicina na terapêutica da gonorreia visa à cobertura para clamídia, coinfeção bastante prevalente.

Testes laboratoriais para confirmação de cura não são essenciais, a menos que a paciente permaneça sintomática ou esteja grávida. Contudo, podem ser realizados de 3 a 6 meses após confirmação laboratorial da infecção em localidades com alto índice de reinfecção.

3.6 PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO

A prevenção baseia-se na promoção de comportamentos sexuais seguros, em simultâneo à desmistificação do estigma relacionado às ISTs, que prejudica a busca de auxílio profissional e, consequentemente, o diagnóstico em tempo hábil para um tratamento que quebre a cadeia de transmissão e evite as graves complicações que as cervicites acarretam para a fertilidade feminina, para gestação e para o RN, fato que se assevera pelo caráter assintomático da maioria delas.

Vale ressaltar que, além das já descritas, uma complicação relevante das cervicites é o aumento da vulnerabilidade à infecção pelo vírus HIV, e da progressão para câncer cervical, a partir da inflamação crônica, quando associada à presença do HPV.

4. URETRITE

As uretrites são afecções que provocam a inflamação da mucosa uretral, em geral, acompanhadas de corrimento mucoide a purulento, dor uretral independente de micção, prurido, eritema do meato uretral, estrangúria, ou seja, micção lenta e dolorosa, e disúria. São ISTs, cujos agentes etiológicos assemelham-se aos das cervicites, acrescentando as enterobactérias, nos indivíduos que praticam relações anais invasivas. Nos homens, a uretra é o sítio preferencial de acometimento por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. Nas mulheres, embora menos comum e usualmente assintomático, este quadro também pode estar presente, inclusive como extensão da inflamação cervical.

Além dos patógenos, as uretrites compartilham com as cervicites os fatores de risco relacionados ao comportamento sexual, características epidemiológicas, e clínicas, e também o tratamento.

Subdividem-se em gonocócicas e não gonocócicas. Nos homens, as uretrites gonocócicas são, via de regra, sintomáticas, com uma minoria dos casos sem apresentar sintomas (10%), e são quadros agudos, com período de incubação entre 2 e 5 dias. Nas mulheres, o oposto se verifica, porém, na presença de sintomas, são mais severos que nas não gonocócicas, conforme descrito para as cervicites.

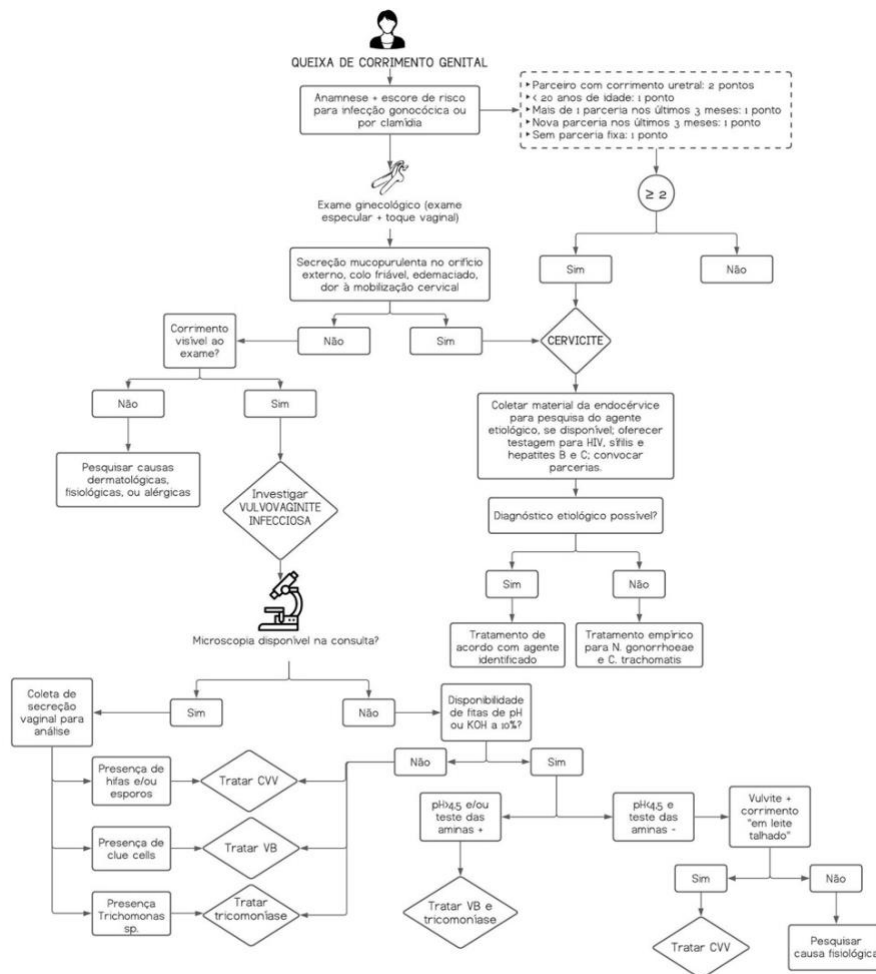
As uretrites não gonocócicas são mais frequentemente provocadas pela clamídia, e uma forma comum de apresentação é a uretrite subaguda, de sintomatologia mais discreta, corrimentos mucoides, com disúria leve e intermitente. Outro importante agente é o *Mycoplasma genitalium*, cujo principal problema é a insensibilidade aos betalactâmicos, associada ao desenvolvimento de resistência a macrolídeos, e, mais raramente, à moxifloxacina, fármaco que seria empregado na falha terapêutica à azitromicina.

O diagnóstico laboratorial é bastante semelhante ao das cervicites, com a primeira escolha sendo os métodos de biologia molecular, e as culturas em meios específicos para o gonococo uma opção nos pacientes sintomáticos. Aqui, porém, há a opção do teste da esterase leucocitária, ou da microscopia do sedimento urinário, ambos no primeiro jato da micção, que podem sugerir a presença de infecção, sem determinar o agente.

O tratamento é o mesmo descrito para as cervicites, de acordo com o agente descoberto, ou empírico com cobertura para clamídia e gonococo.

Fluxograma 1

Condução dos casos de vulvovaginites e cervicite



Fonte: Adaptado de Bagnoli, 2016 e PCDT, 2020.

REFERÊNCIAS

ALLEN, Margaret. Identifying acute cervicitis in an era of less-frequent routine gynecologic examinations. **Journal Of The American Academy Of Physician Assistants**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 50-53, fev. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/01.jaa.0000530277.12517.69>.

A MUZNY, Christina; TAYLOR, Christopher M; SWORDS, W Edward; TAMHANE, Ashutosh; CHATTOPADHYAY, Debasish; CERCA, Nuno; SCHWEBKE, Jane R. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 220, n. 9, p. 1399-1405, 1 ago. 2019. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz342>.

BAGNOLI, Vicente Renato *et al.* Corrimento Genital. In: MÍLTON DE ARRUDA MARTINS (São Paulo) (ed.). **Clínica Médica: saúde da mulher**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2016. Cap. 9. p. 530-538.

BRASIL. Ministério da Saúde. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (IST)**. Brasília, Df: Ms - Os, 2020. 250 p.

CHAUHAN, Alex; PANDEY, Nilesh; DESAI, Ajesh; RAITHATHA, Nitin; PATEL, Purvi; CHOXI, Yesha; KAPADIA, Rutul; KHANDELWAL, Ronak; JAIN, Neeraj. Association of TLR4 and TLR9 gene polymorphisms and haplotypes with cervicitis susceptibility. **Plos One**, [S.L.], v. 14, n. 7, 31 jul. 2019. Public Library of Science (PLoS).
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0220330>.

COUDRAY, Makella S.; MADHIVANAN, Purnima. Bacterial vaginosis—A brief synopsis of the literature. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [S.L.], v. 245, p. 143-148, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>.

DIONNE-ODOM, Jodie; MARRAZZO, Jeanne. Cervicitis: balancing the goals of empiric therapy and antimicrobial stewardship to improve women's health. **Sexually Transmitted Diseases**, [S.L.], v. 47, n. 6, p. 387-388, 23 abr. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000001183>.

FAUGHT, Brooke M.; REYES, Sonia. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. **Journal Of Women'S Health**, [S.L.], v. 28, n. 9, p. 1218-1226, 1 set. 2019. Mary Ann Liebert Inc.
<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2018.7383>.

FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia). Vulvovaginites. In: FEBRASGO. **Trato genital inferior e colposcopia: Manual de Orientação**. Cap. 6. São Paulo: FEBRASGO, 2010. p. 60-93.

GONÇALVES, Ana Katherine *et al.* INFECÇÕES: cervicites e uretrites. In: CÉSAR EDUARDO FERNANDES (Brasil). Febrasgo (ed.). **Tratado de Ginecologia**: febrasgo. N.I.: Elsevier, 2019. Cap. 24. p. 809-829.

HOFFMAN, Barbara L.; ADHIKARI, Emily H.. Gynecologic Infections. In: HOFFMAN, Barbara L. *et al* (ed.). **Williams Gynecology**. 4. ed. N.I.: Mc Graw Hill, 2020. Cap. 3.

HUAI, Pengcheng; LI, Furong; CHU, Tongsheng; LIU, Dianchang; LIU, Jian; ZHANG, Furen. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the general population: a meta-analysis. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 1, 8 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-05307-w>.

JAVED, Ayesha; PARVAIZ, Fahed; MANZOOR, Sobia. Bacterial vaginosis: an insight into the prevalence, alternative treatments regimen and it's associated resistance patterns. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 127, p. 21-30, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.046>.

KAIRYS, Norah; GARG, Manish. **Bacterial Vaginosis**. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459216/>. Acesso em: 08 jun. 2021.
KRÜGER, Hannah; BAUER, Georg. Lactobacilli enhance reactive oxygen species-dependent apoptosis-inducing signaling. **Redox Biology**, [S.L.], v.

11, p. 715-724, abr. 2017. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.015>.

LATABLA, Victoria Ortiz-De; GUTIÉRREZ, Félix. Cervicitis: etiología, diagnóstico y tratamiento. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, [S.L.], v. 37, n. 10, p. 661-667, dez. 2019. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.12.004>.

LIU, Eugene W.; WORKOWSKI, Kimberly A.; TAOUK, Laura H.; SCHULKIN, Jay; SECOR, William E.; JONES, Jeffrey L.. Survey of Obstetrician-gynecologists in the United States About Trichomoniasis, 2016. **Sexually Transmitted Diseases**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 9-17, jan. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000893>.

LINHARES, Iara Moreno; AMARAL, Rose Luce Gomes do; ROBIAL, Renata. INFECÇÕES: vaginites e vaginoses. In: CÉSAR EDUARDO FERNANDES (Brasil). Febrasgo (ed.). **Tratado de Ginecologia**: febrasgo. N.l.: Elsevier, 2019. Cap. 23. p. 768-808.

NEAL, Chemen M.; KUS, Lauren H.; ECKERT, Linda O.; PEIPERT, Jeffrey F.. Noncandidal vaginitis: a comprehensive approach to diagnosis and management. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 222, n. 2, p. 114-122, fev. 2020. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.001>.

NSUAMI, M. Jacques; LILLIS, Rebecca A.; MARTIN, David H.. Reconsidering Presumptive Neisseria gonorrhoeae Treatment For Women With Cervicitis. **Sexually Transmitted Diseases**, [S.L.], v. 47, n. 6, p. 383-386, jun. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000001156>.

NUGENT, R P; A KROHN, M; HILLIER, S L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain

interpretation. **Journal Of Clinical Microbiology**, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 297-301, fev. 1991. American Society for Microbiology.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.29.2.297-301.1991>.

PALADINE, Heather L.; DESAI, Urmi A.. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. **Am Fam Physician**, [N.I.], v. 5, n. 97, p. 321-329, 1 mar. 2018.

PHILLIPS, Jennan A.. Chlamydia Infections. **Workplace Health & Safety**, [S.L.], v. 67, n. 7, p. 375-376, 10 jun. 2019. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1177/2165079919853590>.

SCHUMANN, Jessica A.; PLASNER, Scott. **Trichomoniasis**. 2021.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534826/>. Acesso em: 08 jun. 2021.

SHERRARD, Jackie; WILSON, Janet; DONDEERS, Gilbert; MENDLING, Werner; JENSEN, Jørgen s. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. **International Journal Of Std & Aids**, [S.L.], v. 29, n. 13, p. 1258-1272, 27 jul. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0956462418785451>.

TRESSLER, A. Boyd; FORTIN, C.; RADEVA, M.; GOJE, O.. Risk factors for non-albicans candidal vulvovaginitis. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 219, n. 6, p. 651, dez. 2018. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.056>.

UNEMO, Magnus; SEIFERT, H Steven; HOOK, Edward W.; HAWKES, Sarah; NDOWA, Francis; DILLON, Jo-Anne R.. Gonorrhoea. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 5, n. 1, 21 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0128-6>.

VAN GERWEN, Olivia T.; MUZNY, Christina A.. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis*

infection. **F1000Research**, [S.L.], v. 8, p. 1666, 20 set. 2019. F1000 Research Ltd. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.19972.1>.

WILLEMS, Hubertine M. E.; AHMED, Salman S.; LIU, Junyan; XU, Zhenbo; PETERS, Brian M.. Vulvovaginal Candidiasis: a current understanding and burning questions. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 27, 25 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof6010027>.



O uso da camisinha é o método
de barreira mais eficaz de
proteção contra ISTs.

10

INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

Marcel Arthur Cavalcante Gonçalves
Amanda Nogueira Calfa Maria
Bianka Faria de Lima
Rafaela de Almeida Lara
Maria Lopes Lepold
Ana Beatriz Machado Lessa

1. HERPES GENITAL

1.1 INTRODUÇÃO

O herpes vírus é o agente etiológico mais frequente da enfermidade ulcerosa genital e determina uma infecção viral crônica).

A estimativa, segundo dados da OMS, é que 11% da população mundial entre 15 e 49 anos de idade esteja infectada pelo HSV-2, o principal responsável pelo acometimento genital. Há de se considerar, dessa forma, a morbimortalidade que esta patologia trás, gerando riscos diversos ao neonato quando da transmissão vertical e propiciando a contaminação pelo vírus HIV devido à lesão mucosa.

1.2 FISIOLOGIA

Trata-se de uma infecção sexualmente transmissível, classicamente causada pelo herpes simplex vírus tipo 2 (HSV-2), embora também possa ser provocada pelo HSV-1, grande vírus neurotrópico que costuma ser relacionado

principalmente às lesões periorais, porém capaz de produzir quadros mais graves de meningoencefalite. Vale ressaltar que esta associação HSV-2 – herpes anogenital e HSV-1 – herpes labial é cada vez menos verdadeira devido à disseminação da prática do sexo oral.

Os HSV tipos 1 e 2 pertencem à família Herpesviridae, cujos componentes também incluem o citomegalovírus (CMV), o vírus da varicela zoster, o vírus Epstein-Barr e o vírus do herpes humano 8, todos DNA-vírus que podem ser diferenciados por técnicas imunológicas, devido às variações em suas composições químicas.

A transmissão se dá pelo contato com a mucosa oral ou genital, devido à presença de abrasões ou microfissuras na pele do hospedeiro. Inicia-se, então, a replicação viral na epiderme do infectado, e o patógeno penetra nas terminações cutâneas dos nervos sensitivos, transportando-se por via axonal retrógrada até os gânglios da raiz dorsal, onde permanece latente até o fim da vida. Quando ocorre a reativação, se dá o transporte anterógrado de partículas virais para a superfície dos dermatômos inicialmente infectados, onde há nova replicação associada ou não a quadro sintomático de vesículas e inflamação de linfonodos regionais. De fato, a maioria das infecções são assintomáticas, o que favorece a transmissão, e a maior parte dos indivíduos com infecções ativas é do sexo feminino.

Mecanismos imunológicos relacionam-se à quebra do período de latência, de duração variável (meses a anos), culminando nas reativações, sendo diversos os estímulos capazes de produzi-las: estresse físico ou mental, radiação solar, febre, uso de drogas (ex: antibioticoterapia prolongada), trabalho excessivo, traumatismos locais, desnutrição, enfermidades agudas ou processos e tratamentos imunossupressores (pulsoterapia, quimioterapia, neoplasias, AIDS, etc), configurando o caráter recidivante da doença.

1.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico da infecção pelo HSV difere a depender da presença de anticorpos por um contato prévio. Nesse sentido, as manifestações podem ser divididas em primo-infecção herpética e surtos recorrentes. Vale ressaltar,

contudo, que a proporção de infecções sintomáticas é estimada entre apenas 13 e 37%.

A primo-infecção herpética tem um período de incubação médio de 6 dias. É mais severa que os episódios recorrentes e caracteriza-se pelo surgimento de lesões eritemato-papulosas, que evoluem para vesículas sobre base eritematosa. Essas vesículas apresentam conteúdo citrino, raramente tornando-se pústulas, permanecem por aproximadamente uma semana, são bastante dolorosas e de localização variável (particularmente vulva, períneo, vagina, uretra, colo uterino, e reto). Depois, se rompem formando exulcerações dolorosas, muitas vezes acompanhadas de sintomas urinários, como polaciúria, disúria devido ao contato direto com a urina, podendo simular cistite, e até mesmo obstrução uretral. Até este momento ainda há transmissão viral, contudo as exulcerações espontaneamente deixam crostas, e, por fim, evoluem para a cicatrização em cerca de 3 semanas, com dor persistente por 7-10 dias.

Trata-se de um quadro bastante exuberante localmente, e que pode vir acompanhado de sinais de viremia, como febrícula, mal-estar geral, mialgia e cefaleia. Para mais, a linfadenomegalia inguinal dolorosa está presente bilateralmente em 50% dos casos, e, quando há comprometimento do colo uterino, é comum o corrimento vaginal, que pode ser abundante.

Além disso, a maior parte das lesões clinicamente evidentes são precedidas de uma fase prodrômica 2 a 24h antes da aparição das alterações cutâneas. Estas podem incluir sintomas físicos gerais do processo inflamatório-infeccioso ou alterações locais, com adenomegalia, ardor, prurido, e parestesias em zona ano-genital, corrimento vaginal, além de dor em nádegas, pernas e genitais.

Após a infecção primária por HSV-2 ou HSV-1, respectivamente, 90% e 60% dos pacientes desenvolvem novos episódios no primeiro ano, por reativação viral, bastante similares às da primo-infecção, mas, em geral, muito menos sintomáticos, com redução do tempo de dor e de cicatrização (7 a 10 dias). 66% das pacientes manifestam os sintomas prodrômicos, especialmente prurido leve, sensação de “queimação”, mialgias e “fisgadas” nas pernas, quadris e região anogenital, que, algumas vezes, sequer são acompanhados de lesões cutâneas. A recorrência tende a ser na mesma localização da lesão

inicial, geralmente, em zonas inervadas pelos nervos sensitivos sacrais. Contudo, raramente ocorrem sintomas gerais. Naturalmente estes surtos tornam-se menos intensos e frequentes com o decorrer do tempo.

Nas pacientes imunocompetentes, as lesões costumam regredir espontaneamente, mesmo sem tratamento, porém, nos imunodeprimidos, incluindo os infectados pelo HIV, elas podem adquirir manifestações atípicas, com lesões ulceradas ou hipertróficas. Isso corrobora o fato de que o CDC considera a presença de lesão herpética em mucosas por mais de 30 dias um caso definidor de AIDS.

As gestantes com infecção herpética apresentam risco aumentado de apresentarem complicações fetais e neonatais, sobretudo quando essa infecção se dá no final da gestação. O maior risco de transmissão do vírus acontece no momento da passagem do feto pelo canal de parto, por isso deve ser realizada cesariana sempre que houver lesões herpéticas ativas.

1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é essencialmente clínico, com anamnese e exame físico completos sendo ferramentas suficientes para iniciar um tratamento precoce.

Raramente, pode-se lançar mão de cultura e biópsia, pois a sensibilidade destas diminui com o processo de cicatrização da lesão, embora possuam elevada especificidade. A pesquisa de HSV por técnicas de biologia molecular – PCR – pode ser útil, sendo 1,5 a 4x mais sensível que a cultura, mas não é necessária na prática. A detecção da glicoproteína específica do HSV para determinar a etiologia da lesão pelo HSV-2, utilizando-se testes rápidos, também é um método diagnóstico possível, podendo ser pensado para casos específicos, como gestantes, com a finalidade de se estabelecerem medidas profiláticas da transmissão vertical, ou entre casais sorodiscordantes para o HIV, com o intuito de reduzir a transmissão horizontal.

1.5. TRATAMENTO

Atualmente, não há tratamento eficaz para a cura da doença. Assim, os objetivos do tratamento com antivirais incluem reduzir as manifestações da

doença ou aumentar o intervalo entre as crises, isto porque essas drogas inibem a síntese de DNA, possuindo ação na fase aguda, mas não na latente. Além deste etiológico, o tratamento sintomático é preconizado, com administração de analgésicos, antiinflamatórios não esteroides, e antipiréticos, se necessários. A aplicação de anestésicos tópicos, como a pomada de lidocaína, também é uma opção para reduzir a dor local, e podem ser feitas compressas de solução fisiológica ou degermante em solução aquosa, para higienização das lesões.

No primo-infecção, o ideal é que os antivirais sejam iniciados nos primeiros 5 dias do início do episódio, ou enquanto ainda estiverem sendo formadas novas lesões, sendo o tratamento de eleição composto pelas formulações orais de aciclovir, valaciclovir ou famciclovir ou endovenosas caso o paciente não seja capaz de ingeri-los. Ressalte-se, portanto, que os tratamentos tópicos não são recomendados, por serem menos efetivos e se associarem à resistência.

Segundo o Ministério da Saúde (2020), estes são os esquemas preconizados:

Quadro 1

Tratamento da infecção genital pelo herpes simplex virus

QUADRO CLÍNICO	TRATAMENTO
Primo-infecção	Aciclovir 200mg, 2 comprimidos, VO, 3x/dia, por 7-10 dias ou Aciclovir 200mg, 1 comprimido, VO, 5x/dia (7h, 11h, 15h, 19h e 23h), por 7-10 dias. Iniciar o mais precocemente possível. Pode-se aumentar o tempo de tratamento se não houver completa cicatrização após o 10º dia.
Recidiva	Aciclovir 200mg, 2 comprimidos, VO, 3x/dia, por 5 dias ou Aciclovir 200mg, 4 comprimidos, VO, 2x/dia, por 5 dias. Idealmente, iniciar ainda no período prodrômico.

Supressão de herpes genital (são elegíveis os pacientes com 6 ou mais episódios por ano)	Aciclovir 200mg, 2 comprimidos, VO, 2x/dia, por 6 meses, podendo ser prolongado por até 2 anos. Nestes casos, deve-se monitorizar as funções renal e hepática dos pacientes.
Herpes genital em imunossuprimidos	Aciclovir EV, 5 – 10mg / kg de peso, EV, de 8/8h, por 5 a 7 dias, ou até resolução clínica.
Gestação	Tratar a primo-infecção conforme supracitado. Se forem frequentes as recidivas, o tratamento supressivo poderá ser adotado a partir da 36ª semana, com aciclovir 400mg, 3x/dia.

Fonte: Adaptado de PCDT, 2020.

É recomendado retorno em uma semana para reavaliação das lesões.

1.6 PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO

Trata-se de uma condição que, embora determine um impacto devido à presença de recorrências, raramente traz complicações severas, e cuja gravidade deve ser observada principalmente em gestantes e imunocomprometidos.

Os pacientes devem ser informados acerca da forma de transmissão, reforçando a necessidade de uso de preservativo e explicitando o fato de que é possível que a infecção seja assintomática. Temores comuns, como o de rejeição por parte das parcerias sexuais e eventuais preocupações sobre a capacidade de ter filhos são aspectos que devem ser abordados, bem como assegurar que não há associação entre herpes simples genital e câncer.

2. LINFOGRANULOMA VENÉREO

2.1 INTRODUÇÃO

O linfogranuloma venéreo (LGV) consiste em uma doença infectocontagiosa, sexualmente transmissível, que tem como agente causador

a bactéria intracelular *Chlamydia trachomatis*, especificamente seus sorotipos L1, L2 e L3. É mais frequente nas regiões tropicais e subtropicais, possuindo um caráter endêmico em partes da África, Ásia, América do Sul e Caribe, portanto, característico de áreas de menor desenvolvimento socioeconômico e maior negligência em educação sexual; sendo rara em países desenvolvidos.

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O LGV é também conhecido por linfogranuloma inguinal, mula, bubão ou doença de Nicolas-Favre. É uma infecção clinicamente marcada por três estágios que sucedem o período de incubação. O primeiro estágio é marcado pelo acometimento cutâneo da genitália; o segundo estágio se apresenta com o aumento do volume dos linfonodos inguinais, podendo ser unilateral ou bilateral; seguindo para a cicatrização das lesões, podendo ou não haver a persistência das fístulas, levando a um quadro de recidivas.

Se tratando de uma infecção primária, a clínica consiste na manifestação de lesões genitais, que persistem por um curto intervalo de tempo e podem se apresentar na forma de úlceras genitais (feridas) ou pápulas no local da inoculação da bactéria; é possível também a manifestação de sintomas decorrentes do processo infeccioso, como artralgia, febre e astenia.

A infecção apresenta um período de incubação que varia de 3 a 30 ou 32 dias - a depender da literatura de referência, seguido do surgimento da lesão, preferencialmente localizada na genitália externa, que, devido ao curto tempo de apresentação e rápida cicatrização, pode passar de forma despercebida ou até mesmo não ser manifestada; sendo assim, a linfadenopatia inguinal, estágio seguinte da infecção, é a apresentação clínica mais comum. A aparição dos gânglios hipertrofiados, dolorosos, que podem ser uni ou bilaterais, ocorre semanas após a lesão primária e, quando não tratados, podem formar abscessos e perfurar (bubões), liberando seu conteúdo purulento. Alternativamente, quando adquirido por sexo anal, pode haver acometimento retal e se manifestar proctite, bem como evoluir para a formação de fístulas, abscessos e estenose do reto e do canal anal, mesmo sendo uma complicação rara; nestes casos, a proctoscopia pode detectar inflamação

difusa, pólipos e massas ou exsudado mucopurulento, assemelhando-se à doença inflamatória intestinal.

Na manifestação de qualquer sinal ou sintoma de LGV, é indispensável o suporte de um serviço especializado. Quando não realizado o tratamento, há a possibilidade de cronificação da doença, comprometendo o sistema linfático e refletindo em uma obstrução linfática por fibrose, causando elefantíase genital, que pode ocorrer tanto no sexo feminino quanto no masculino. A sutileza da manifestação clínica na infecção primária está diretamente relacionada à uma grande problemática do linfogranuloma venéreo, tendo em vista que a não realização do tratamento reflete num maior número de quadros que posteriormente apresentam complicações.

2.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico deve considerar, além do quadro clínico, que muitas vezes se apresenta de forma inespecífica, alguns exames complementares associados à identificação de anticorpos à toxina produzida pela Clamídia, agente patológico da infecção. Portanto, o diagnóstico é embasado na clínica, epidemiologia e exclusão de outras etiologias para proctites, linfadenomegalia inguinal ou uroginecológicas ou retais. Lesões genitais, material retal e material do linfonodo podem ser testados para *C. trachomatis* por cultura, imunofluorescência direta ou detecção dos ácidos nucleicos. Diante de um diagnóstico, todos os parceiros sexuais devem ser avaliados.

Entre os exames utilizados, podemos citar: citopatológico, ELISA - possui alta sensibilidade, identificação dos anticorpos contra o antígeno do grupo e não dos diferentes sorotipos; cultura com células de McCoy - método de alta especificidade, porém realizador dependente; sorológico (reação de fixação do complemento): teste mais empregado, tem alta sensibilidade e baixa especificidade. Positividade não implica atividade da doença; sorologia de *C. trachomatis* (fixação do complemento com títulos superiores a 1:64 ou microimunofluorescência com títulos maiores que 1:256) - é o método diagnóstico do LGV apropriado na prática clínica; microimunofluorescência - trata-se do método mais sensível no diagnóstico da doença, capaz de detectar anticorpos específicos aos diferentes sorotipos; PCR e captura híbrida - possui

maior acessibilidade atualmente devido à redução do custo para sua realização, repercutindo e maior contato dos profissionais com o método e melhor interpretação dos resultados.

2.4. TRATAMENTO

O tratamento do LGV consiste na administração de antibioticoterapia por 21 dias, com Tetraciclina ou eritromicina, por via oral. Quando não há melhora da linfadenopatia inguinal apenas com a antibioticoterapia, pode ser realizada a aspiração ou incisões dos bubões para alívio dos sintomas. A conduta cirúrgica pode ser necessária em casos de fístulas. Nos indivíduos que tiveram relações sexuais, no espaço de tempo de dois meses, com parceiro que foi diagnosticado com linfogranuloma venéreo, deve ser realizado tratamento de modo presuntivo com uma dose única de azitromicina 1 g por via oral ou doxiciclina 100 mg por via oral duas vezes ao dia por 7 dias, independente de diagnóstico ou forte evidência.

3 CANCRO MOLE

3.1. INTRODUÇÃO

O cancro mole é uma doença sexualmente transmissível clássica que surge como uma erupção local localizada nos genitais. Denomina-se cancro mole, cancro venéreo ou cancro de Ducrey. É causada por um bacilo sem motilidade, não formador de esporos, facultativo, gram-negativo, denominado *Haemophilus ducreyi*. Possui período de incubação de 3 a 10 dias. Considerada uma doença infecciosa aguda de transmissão sexual e ulcerativa, sendo que a transmissão ocorre por meio de fissura na pele ou na mucosa.

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Possui período de incubação de três a sete dias, manifestando-se como pequenas pápulas dolorosas que rapidamente se rompem para formar úlceras rasas, com bordas irregulares. Depois ocorre erosão fagedênica, que ocasionalmente leva à destruição tecidual acentuada. A lesão dessas úlceras

dolorosas tem como característica ter bordas irregulares, com limites eritematosos sem endurecimento e base avermelhada e granular, diferente do cancro sifilítico que possui consistência amolecida. Geralmente as lesões são recobertas com material purulento e quando secundariamente infectadas possuem odor fétido. Os linfonodos inguinais se tornam dolorosos, aumentados e aderidos entre si, podendo formar abscesso com flutuação (bubão) na virilha.

As localizações mais comuns nas mulheres são a fúrcula vulvar, o vestibulo, o clitoris e os grandes lábios. A úlcera no colo uterino ou na vagina pode ser dura. Quando a úlcera é grande e flutuante é chamada de “bubão”. Podendo supurar e formar fístulas e ao drenar pode ser formada outra úlcera. Nos homens, as localizações mais frequentes são no frênulo e sulco balanoprepucial. Geralmente a localização é unilateral, em cerca de 2/3 dos casos, sendo no sexo masculino dessa forma devido às características anatômicas da drenagem linfática.

3.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito através de exame bacterioscópico depois de ser feita limpeza da lesão com soro fisiológico. A coleta é feita com alça de platina ou espátula sobre o exsudato purulento do fundo da lesão, preferencialmente sob as bordas. Em aproximadamente 50% dos casos o resultado é positivo. Como resultado é visto o crescimento do *H. ducreyi* em meio específico, sendo identificados bastonetes gram-negativos, sem motilidade, em esfregaço coletado da lesão e corado pelo Gram.

Para o diagnóstico diferencial ou em casos não responsivos à terapia pode ser realizada cultura para *H. ducreyi* e biópsia da úlcera genital (2). Contudo a cultura tem baixa sensibilidade, considerada inferior a 80%.

O teste para HIV deve ser feito rotineiramente em pacientes com úlcera genital.

O diagnóstico diferencial é feito com cancro duro (sífilis primária), herpes genital, linfogranuloma venéreo, donovanose e erosões traumáticas infectadas.

3.4. TRATAMENTO

O tratamento é feito geralmente com dois tipos de esquema:

- Dose única – azitromicina 1g VO ou ceftriaxona 250mg IM.
- Doses múltiplas – ciprofloxacino 500mg VO de 12/12h por 3 dias ou estearato de eritromicina 500mg VO de 6/6 horas por 7 dias.

É priorizado que se faça o tratamento com dose única para evitar problemas de falha de continuidade. Os pacientes devem ser examinados novamente 3 a 7 dias após o tratamento, por ser o tempo necessário para que ocorra a cicatrização completa da úlcera. Deve-se suspeitar de casos supostos de sífilis, mas sem resposta após o tratamento com penicilina.

Deve-se tratar o parceiro e estar atento porque em alguns casos pode haver associação entre sífilis e cancro mole (cancro misto de Rollet).

Pode ser realizada a punção do bubão com agulha grossa para o alívio da dor e para que o tratamento seja mais rápido. Não deve ser feita a drenagem.

As mulheres que possuem infecção por HIV coexistente podem precisar de tratamento mais prolongado e as falhas de tratamento são mais comuns. Dessa forma, é recomendado que alguns regimes mais longos sejam feitos para o tratamento inicial de pacientes sabidamente infectadas com HIV.

4. DONOVANOSE

4.1 INTRODUÇÃO

Pode ser chamada de granuloma inguinal, granuloma venéreo ou granuloma tropical.

Causada pela *Klebsiella granulomatis*, bactéria gram negativa saprofítica do intestino. Sua transmissão pode ser por via sexual, principalmente de forma anal. O período de incubação é relatado variando de 1 a 360 dias, porém com período em torno de 50 (30 a 90) dias.

4.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ESTÁGIOS

Lesões em regiões cutâneas e de mucosas de genitália e regiões anal, perianal ou inguinal. Podendo estar presente na face. Deve ser levantada a hipótese de donovonose diante de falha de resposta ao tratamento de úlceras vesiculares mais frequentes, lesões persistindo por mais de 4 semanas, ou área endêmica. Essa patologia faz diagnóstico diferencial principalmente com sífilis e cranco mole. Raramente Dissemina pela corrente sanguínea para ossos, articulações ou fígado; sem tratamento ocorrem anemia, desgaste e, raramente, morte.

Pode ser dividida em estágio inicial e crônico. O estágio inicial apresenta: pápula, nódulo subcutâneo indolor ou pústulas que aumentam de tamanho e necrosam, evoluindo rapidamente para úlceras, indolores, de borda planas ou hipertróficas, bem delimitadas, com fundo granuloso de aspecto vermelho vivo e sangrante. Já o estágio crônico apresenta: evolução lenta e progressiva, pouco contagiosa, podendo se tornar vegetante ou ulcerovegetante. Por autoinoculação surgem lesões satélites, que se unem alcançando grandes áreas. Lesões podem ser múltiplas, sendo frequente a configuração em “espelho”, em bordas cutâneas e/ou mucosas. Predileção para regiões de dobra ou perineais. Sem adenite.

4.3. DIAGNÓSTICO

Pode ser utilizado:

- Exame direto pela demonstração do *K. granulomatis* na lesão
- Esfregaço e/ou biópsia da lesão: coletar material de áreas com granulação ativa e sem infecção secundária.
- Histiócitos corados pelo giemsa, papanicolau ou leishman pode apresentar os bacilos em seu interior.

Vale lembrar que o *K. granulomatis* é de difícil isolamento em meio de cultura, não disponível rotineiramente.

4.4. TRATAMENTO

O tratamento pode ser feito com inúmeras drogas, porém vamos focar em duas de boa importância a ciprofloxacina e a doxiciclina. A ciprofloxacina podemos utilizar 500 mg VO 12/12 horas, por 21 dias ou até remissão completa e a doxiciclina de 100 mg VO 12/12 horas, ou 200 mg uma vez ao dia, por 21 dias ou até remissão completa. Vale a pena lembrar que é necessário evitar contato sexual até que os sintomas tenham desaparecido e o tratamento finalizado.

Ainda podemos citar o esquema de ataque e manutenção do Tiafenicol. 1º dia 2,5 gramas VO dose única e do 2º ao 16º dia: Tiafenicol 500 mg VO 12/12 horas por 15 dias.

5. SÍFILIS

5.1. INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível, seu agente etiológico é a espiroqueta *Treponema pallidum*, um bacilo gram-negativo móvel, longo e espiralado. Sua transmissão pode ser tanto pelo contato sexual, quanto vertical, por transfusão sanguínea e contato direto com o sangue contaminado. Seu curso inclui fases sintomáticas e períodos assintomáticos (latência).

5.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ESTÁGIOS

A história natural em pacientes não tratados pode ser dividida em 4 estágios. A sífilis primária, tem incubação de 10 a 90 dias, e esse período está diretamente relacionado ao grau de inoculação. Esse estágio pode durar de 2 a 6 semanas e desaparecer de forma espontânea. A lesão indicadora dessa infecção é chamada de cancro, onde as espiroquetas são abundantes. A lesão é uma úlcera no local de entrada da bactéria, geralmente única, indolor, bordas arredondadas levemente elevadas e com base endurecida, íntegra e não infectada. Em geral, as lesões são encontradas no colo uterino,

vulva, vagina, mas também podem se formar na boca ou ânus. Sem tratamento, essas lesões cicatrizam espontaneamente em até 6 semanas.

A sífilis terciária pode surgir em torno de 30% das infecções não tratadas após um longo período de latência, podendo surgir entre 2 e 40 anos depois do início da infecção. Durante essa fase, evidencia-se manifestações na forma de inflamação e destruição tecidual, é comum o acometimento do sistema nervoso, cardiovascular do sistema músculo esquelético. As lesões dessa fase são representadas pela formação de gomas sífilíticas (tumorações com tendência a liquefação) na pele, mucosas, ossos ou qualquer tecido. As lesões causam desfiguração e incapacidade, podendo ser fatais.

5.3. DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico da sífilis podemos contar, além da avaliação clínica, com os testes que incluem os exames diretos e os testes imunológicos. Entre os exames diretos temos a bacterioscopia de campo escuro, utilizada na doença recente, quando ainda não houve produção de anticorpos; e a pesquisa direta com material corado. Os testes imunológicos, na prática, são os mais utilizados e estão divididos em testes treponêmicos e testes não treponêmicos. Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos para o *T. pallidum* e entre eles há: FTA-Abs,TPHA, MHA-TP, TPPA, Elisa, teste imunológico com revelação quimioluminescente e suas derivações, testes rápidos treponêmicos e testes específicos para detecção de anticorpos anti-*T. pallidum* do tipo IgM. Os testes não treponêmicos detectam anticorpos anticardiolipina, que não são específicos para o *T. pallidum*, como o VDRL, RPR, USR e TRUST. Com a constatação de um teste não treponêmico reativo e um teste treponêmico reativo a especificidade do resultado aumenta, permitindo a confirmação do diagnóstico de sífilis.

5.4. TRATAMENTO

A penicilina é o agente terapêutico de primeira linha para a sífilis, e a escolha é a penicilina benzatina. As recomendações sobre a terapia estão na tabela abaixo.

Quadro 1 – Tratamento farmacológico para Sífilis

Sífilis primária, secundária, latente precoce:
Esquema recomendado: • Penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades, IM, dose única Esquemas orais alternativos: • Doxiciclina 100mg, VO, 2x/dia, por 2 semanas (exceto gestantes) • Ceftriaxona 1g, IV ou IM, 1x dia, por 8 a 10 dias (gestantes e não gestantes)
Sífilis latente tardia, terciária e cardiovascular:
Esquema recomendado: • Penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades, IM, semanalmente, por 3 semanas Esquemas orais alternativos: • Doxiciclina 100mg, VO, 2x/dia, por 4 semanas (exceto gestantes) • Ceftriaxona 1g, IV ou IM, 1x dia, por 8 a 10 dias para gestantes e não gestantes.

Fonte: FEBRASGO, 2017.

Com o tratamento, o paciente pode desenvolver a reação de Jarisch-Herxheimer, uma resposta febril autolimitada acompanhada de cefaleia e mialgia, ela acontece dentro das 24 horas após o tratamento.

Após o tratamento inicial, deve-se haver consultas em intervalos de 6 meses para avaliação clínica e novos testes sorológicos (espera-se uma redução de quatro vezes na titulação). Caso não se verifique essa queda na titulação, o tratamento não foi efetivo ou a paciente foi reinfectada. Nesse caso ela deve ser tratada com o esquema de penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IM/semana por 3 semanas.

Há outras patologias, não relacionadas com as infecções sexualmente transmissíveis (IST), que cursam com úlceras genitais, sendo importantes diagnósticos diferenciais, como o molusco contagioso, doença de Behçet, úlcera de Lipschutz, hidradenite supurativa e doença de Crohn vulvar (Quadro 2).

Quadro 2

Diagnósticos diferenciais das úlceras genitais

	Etiologia	Quadro Clínico
Molusco Contagioso	Infecção pelo <i>Poxvirus</i>	Pápulas firmes com umbilicação central (únicas ou múltiplas), de cor rosada ou branco pérola. Pode apresentar-se de forma disseminada ou anogenital. É autolimitada e pode ocorrer em qualquer idade, com maior prevalência em crianças.
Doença de Behçet	Vasculite sistêmica que pode acometer vasos arteriais e venosos de diferentes calibres. Acredita-se que haja uma predisposição genética.	Vasculite que apresenta-se na forma de úlceras orais, genitais e/ou lesões oftalmológicas. As úlceras podem ser múltiplas ou únicas, dolorosas e são arredondadas, com bordas eritematosas, com base fibrótica, sendo sua superfície recoberta com uma pseudomembrana amarelada.
Úlcera de Lipschutz	Vasculite local ou reação de hipersensibilidade a uma infecção viral ou bacteriana. Relatos recentes a associam à primo-infecção pelo vírus Epstein-Barr.	Caracterizada pelo aparecimento súbito de úlceras únicas ou múltiplas, profundas, bem delimitadas, de base necrótica, de borda vermelho-violácea e dolorosas na vulva ou vagina inferior

Doença de Crohn vulvar	Desconhecida	As lesões patognomônicas são as úlceras em facadas nas dobras cutâneas da vulva, com episódios de melhora e piora no decorrer dos anos. Pode haver infecção associada e tratos sinusais com drenagem de líquido aquoso semelhante ao conteúdo do intestino delgado. Em até 25% dos casos pode preceder o diagnóstico de DC.
Hidradenite Supurativa	Tem sido sugerida uma relação da Hidradenite supurativa com os níveis androgênicos ou uma hipersensibilidade periférica aos androgênios.	Úlceras pouco dolorosas e recidivantes que cicatrizam espontaneamente, podendo apresentar eliminação de secreção amarelada. Pode haver formação de abscessos e lesões nodulares. Com a evolução da doença, há formação de tratos sinusais e cicatrizes extensas.

Fonte: MENDES D Et al, 2009

REFERÊNCIAS

BEREK, Jonathan S. Tratado de Ginecologia Berek & Novak. 15 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças De Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais.

– Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em:
<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>. Acesso em: 22 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (IST). Brasília, Df: Ms - Os, 2020. 250 p.

CARDIAL, M. F. T.; B. C, ADRIANA ; SPECK, N. M. F. G. ; BARBOSA M.T.A. ; MARTINS, C. M. R. . VACINAS CONTRA O PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV). In: CARDIAL, M.F.T., CAMPANER A.B., SANTOS A.L.F., SPECK N.M.G., BARBOSA M.T.A. E MARTINS C.M.R.. (Org.). Manual de Diagnostico e Condutas em Patologia do Trato Genital Inferior. 1ed. RIO DE JANEIRO: EDITORA ATHENEU, 2018, v. 01, p. 223-229

FEBRASGO. Sífilis. 2017. Disponível em:
<https://www.febargo.org.br/pt/noticias/item/188-sifilis>. Acesso em: 22 out. 2021..

femina-2021-493-p187-192-sindrome-de-behcet-ou-ulcera-de-lipsc_GEPCAVB.pdf (bvsalud.org)

FERNANDES, C. E.; SÁ, M. F. S.; SILVA FILHO, A. L. **Tratado de Ginecologia Febrago**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

FREITAS F, M; MENKE C, H; RIVOIRE W, A; PASSOS E, P. Rotinas em ginecologia. 6a Ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

GIRALDO, Paulo César *et al.* INFECÇÕES: úlceras genitais. In: CARLOS EDUARDO FERNANDES. Febrago (ed.). Tratado de Ginecologia da FEBRASGO. (N.I.): Elsevier, 2019. p. 744-889.

HERNANI BL; NADAL SR. Linfogranuloma Venéreo - Aumento na Incidência Sugere Surto Mundial da Doença. Rev bras Coloproct, 2007;27(2): 224-227.

HOFFMAN, Barbara L.. Williams Ginecologia. 2. ed. Dallas: Mc Graw Hill Education, 2014.

Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease – a contemporary review. Autoimmun Rev. 2009;32:178-188.

MORRIS, Sheldon R.. Granuloma inguinal: (donovanose). (Donovanose). 2019. Manual MSD versão para profissionais da saúde. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7asinfeciosas/doen%C3%A7as-sexualmente-transmiss%C3%ADveis-dsts/granulomainguinal>. Acesso em: 12 dez. 2020.

MURRAY, Patrick; ROSENTHAL, Ken; PFALLER, Michael. Microbiologia Médica. 8 ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2017.

PARRA-SÁNCHEZ, Manuel. Úlceras genitales por virus herpes simplex. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 260-264, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.020>.

SILVA, J.P.M.e.; FERNANDES, A.C.M.; FERNANDES, J.M.; BROCHADO, F.P.; SILVA, A.M.e.. Donovanose perianal - relato de caso. Journal Of Coloproctology, [S.L.], v. 39, p. 99-100, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcol.2019.11.183>

Tratado de ginecologia Febrasgo / editores Cesar Eduardo Fernandes, Marcos Felipe Silva de Sá; coordenação Agnaldo Lopes da Silva Filho ...[et al.]. - 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

Williams. Gynecology. 3a ed. McGraw-Hill, 2016.



"Aquilo que escuto eu esqueço,
aquilo que vejo eu lembro, aquilo
que faço eu aprendo."

CONFÚCIO

11

ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE CONJUGAL

Amanda Nogueira Calfa
Anderson Peixoto da Silva
Felipe Albuquerque

INFERTILIDADE CONJUGAL

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a infertilidade de um casal é entendida como a incapacidade de obter uma gravidez em um espaço de tempo de um ano, em circunstâncias de vida sexual ativa na ausência de métodos contraceptivos; bem como esta condição é definida como uma doença pela Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Com relação ao tempo à partir do qual caracteriza um quadro de "infertilidade conjugal" é controverso, tendo em vista que na literatura encontram-se fontes que determinam um espaço de tempo de dois anos, como defendido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, diferente do que é estabelecido pela OMS. Independente do que se determina como tempo necessário para ser estabelecido um diagnóstico de infertilidade, é de consenso geral que a avaliação e condução dos casos de insucesso deve ser iniciada o mais precocemente possível.

Outro ponto necessário de ser esmiuçado é a diferença entre uma

infertilidade primária e uma infertilidade dita como secundária. A infertilidade conjugal primária é caracterizada como uma situação na qual não se pode confirmar a ocorrência prévia de alguma gestação, e secundária quando há registro confiável de pelo menos uma gravidez no passado. Não obstante disso, é de extrema importância esclarecer que “infertilidade conjugal” e “esterilidade conjugal” não são sinônimos, tendo em vista que a esterilidade é uma condição na qual há uma casal de base que impede o êxito da gravidez de forma definitiva. diferente da infertilidade.

A infertilidade conjugal é uma condição que acomete de 7 a 15% dos casais em idade reprodutiva, segundo os dados publicados pela OMS; no entanto, por ser uma condição de causa multifatorial, possui uma epidemiologia extremamente variável a depender da literatura. A taxa de concepção mensal em casais férteis é de aproximadamente 20%, a partir da qual podemos realizar uma comparação com casais com diagnóstico de infertilidade, nos quais se observa que, mesmo sem tratamento, aproximadamente 50% conceberão uma gestação no segundo ano de tentativa.

Visto isso, supõe-se que a prevalência de infertilidade tenha se mantido estável nos últimos 40 anos, no entanto os estudos tiveram um aumento considerável devido à crescente demanda por investigação e tratamento, e estes apontaram uma prevalência de infertilidade variável frente à idade da mulher: estimada em 6% dos 20 aos 24 anos, 9% dos 25 aos 29 anos, 15% dos 30 aos 34 anos, 30% dos 35 aos 39 anos e 64% dos 40 aos 44 anos. Em paralelo à essa variação, analisa-se também o maior risco de abortamento espontâneo à medida que a idade da parceira avança - 14% para mulheres com menos de 35 anos, 19% entre 35 e 37 anos, 25% entre 38 e 40 anos e 40% após os 40 anos, para gravidezes clínicas.

A crescente demanda por investigação e tratamento dessa condição antes mesmo de contemplar o tempo necessário para o diagnóstico pode ser explicada pelo maior acesso à informação em relação às terapêuticas que estão disponíveis para; em contrapartida, a faixa etária dos casais que buscam por ajuda médica tem se apresentado cada vez mais elevada.

Estudos realizados nas últimas três décadas também apontaram

diversos fatores que podem estar associados à patologia, tanto por parte da parceira, quanto do parceiro, como idade, doença inflamatória pélvica prévia, peso aumentado, fumo, doenças endócrinas associadas; bem como fatores psicossociais, dentre eles diferença de remuneração entre o casal, desemprego, instabilidade emocional dentro do relacionamento, entre outros.

Dados da OMS mostram que ambos os sexos têm achados patológicos em 25% dos casais que se consultam devido a problemas de fertilidade, e de acordo com o livro Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade, às causas de infertilidade podem ser divididas em: fator masculino correspondendo a 35% das causas; fator tuboperitoneal, também correspondendo a 35%; 15% se deve à disfunção ovulatória; os 15% restante se dividem em 10% por infertilidade sem causa aparente e nos últimos 5% estão outras causas diversas.

Como a base desta patologia pode estar relacionada tanto às partes de forma individual, quanto a ambos os cônjuges; portanto é indispensável que as duas partes estejam presentes no momento da consulta. É necessário realizar a avaliação do casal, buscando individualizar os possíveis fatores responsáveis pelo insucesso reprodutivo e, por conseguinte, quando após um ano de tentativa na ausência do uso de contraceptivos, os possíveis fatores responsáveis pela infertilidade do casal; bem como traçar uma conduta adequada para cada caso abordado. Em vigência de uma investigação, antecedendo a investigação individual, deve-se questionar sobre a frequência com a qual ocorrem as relações sexuais; a presente idade da mulher; e a ocorrência de uma gestação prévia.

Toda e qualquer investigação começa com uma anamnese detalhada. Ela deve conter dados sobre frequência das relações sexuais, história menstrual, história das gestações anteriores (caso existam), antecedentes de doenças sexualmente transmissíveis ou de cirurgias sobre órgãos pélvicos e hábitos (uso de drogas lícitas e ilícitas, atividade física). Dentro das razões masculinas, podemos elencar como causas possíveis de infertilidade, apontadas pela SBU: fatores congênitos (criptorquidia e disgenesia testicular, ausência congênita dos vasos deferentes); aumento da temperatura escrotal; anormalidades urogenitais adquiridas (obstrução, torção testicular, tumor testicular, orquite); distúrbios endocrinológicos; fatores

relacionados ao estilo de vida (obesidade, tabagismo, drogas, esteróides anabolizantes); infecções do trato urogenital; entre outros.

O exame físico mostra-se indispensável, devendo incluir avaliação do peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC), biotipo, avaliação das mamas com procura de galactorreia, distribuição de pelos em busca de sinais de hiperandrogenismo, aferição da pressão arterial, palpação da tireoide e exame ginecológico completo. O exame ginecológico tem como objetivo identificar possíveis dores ou massas pélvicas ou abdominais, conteúdos vaginais anormais, tamanho, forma, posição e mobilidade uterina, alterações nas regiões anexiais ou em fundo de saco vaginal.

Quanto à conduta inicial frente a um casal infértil, existem certas discordâncias na literatura, no entanto é de consenso que num primeiro momento devem ser solicitados: espermograma, dosagens hormonais (FSH e estradiol basais, prolactina, TSH, T4 livre, progesterona da fase secretora do ciclo da mulher - este ponto da avaliação é o ponto que no qual encontram-se maiores controvérsias na literatura); deve ser solicitada Ultrassonografia transvaginal seriada (USGTV - irá demonstrar a modificação evolutiva do endométrio); Histerossalpingografia (HSG).

Em casos de problemas na produção de espermatozoide (azoospermia não obstrutiva), o paciente deve passar por detalhada avaliação que deve incluir: anamnese, exame físico, análise hormonal (testosterona, FSH, estradiol, prolactina) e avaliação genética (pesquisa de microdeleções do cromossoma Y e cariótipo). A biópsia testicular está indicada nos casos de azoospermia, para que se possa diferenciar quadros de azoospermia obstrutiva de quadros de azoospermia secretora.

A avaliação da qualidade do sêmen constitui a base das decisões importantes sobre o tratamento adequado. Análise seminal deve ser realizada em um laboratório seguindo os padrões de qualidade nacionais de controle; na qual é analisado o número total de espermatozoides, a concentração por mL de ejaculado, a motilidade, vitalidade e morfologia dos espermatozoides, bem como o pH seminal, dentre outros aspectos. Quando a causa base da infertilidade está no parceiro, este deve ser encaminhado e conduzido por um médico especialista. No que tange às causas base da infertilidade pertencentes à mulher, segundo Fritz and Speroff:

“Quando é considerada apenas a infertilidade feminina: Fator ovulatório: 40%. Fator tuboperitoneal: 40%. Infertilidade sem causa aparente: 10%. Causas variadas: 10% (inclui fator uterino, fator cervical, dentre outras).”

A partir do qual tem-se diversos fatores, levando em conta a idade da paciente para dar prosseguimento à investigação e conduta para o casal: quando a parceira possui idade superior à 35 anos (além de haver história de oligomenorreia, portadora de doença tubária conhecida ou endometriose e parceiro sabidamente subfértil) a investigação deve ser iniciada de imediato após seis meses de atividade sexual na ausência de contraceptivos; quando a paciente possui idade inferior à 35 anos, inicia-se a investigação após um ano de relação sexual sem contraceptivos e sem ocorrência de gravidez.

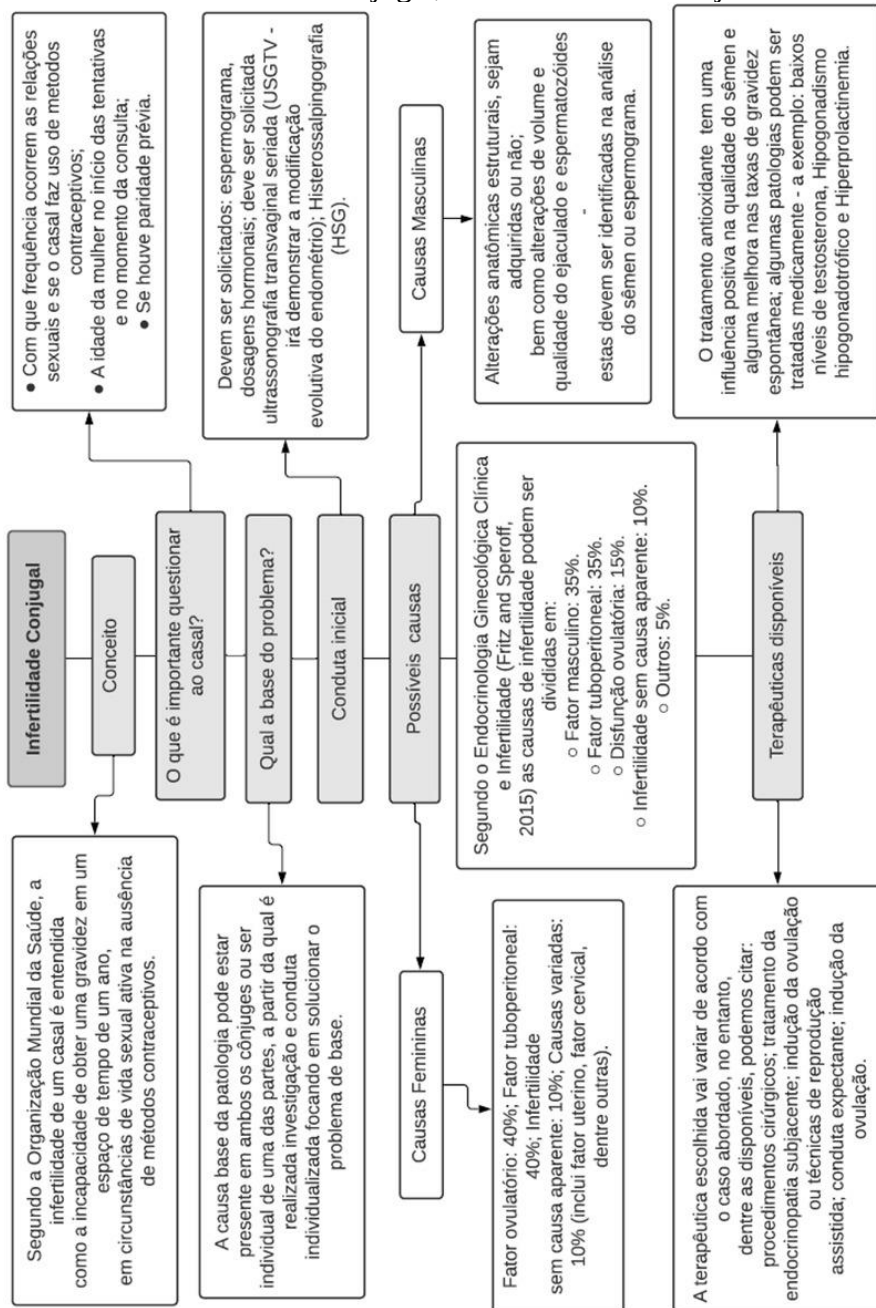
Dentre as causas de base femininas para a infertilidade, no que tange às alterações hormonais, a história de puberdade tardia, ciclos de duração anormal, exercícios físicos extenuantes e ganho excessivo de peso podem estar relacionados a distúrbios da ovulação; como a hiperprolactinemia, disfunções da tireóide, hiperandrogenismo (comum em pacientes com histórico de oligomenorréia ou amenorréia, bem como sinais clínicos de acnes e hirsutismo), hiperprolactinemia, hiperplasia congênita da adrenal forma não clássica. Podem ter como causa alterações tuboperitoneais, que segundo a ASRM, são responsáveis por 40% dos casos de infertilidade feminina; e podem estar relacionadas a lesões, obstruções ou processos de aderências pós infecções, endometriose ou cirurgias prévias.

Quando se fala de causas de base uterina, podemos citar as malformações uterinas, leiomiomas, pólipos, sinéquias, endometrite, hiperplasia endometrial e adenomiose. Já com relação às alterações de cérvix, estas correspondem a apenas 5% dos casos e se deve à modificações de volume e qualidade das secreções glandulares endocervicais, que têm como finalidade proteger os espermatozoides do pH ácido da vagina e permitir que estes avancem até o trato genital superior. Com relação ao tratamento, este deve ser aplicado com base no fator causal da infertilidade conjugal. Dentro das causas de base direcionadas à parceira, segundo a ASRM, podemos citar:

- Fator tuboperitoneal: sua investigação consiste em exames de imagem como a Histerossalpingografia, Histerossonografia e Videolaparoscopia (melhor exame para diagnóstico de alterações tubárias e peritoneais). Como conduta terapêutica para este fator de base, são os procedimentos cirúrgicos, onde se realiza o rompimento de aderências; correção de doença perianexial; correção de doença tubária proximal, distal ou combinada; correção de anormalidades tubárias iatrogênicas (ex.: reversão da esterilização tubária); cauterização de focos de endometriose ou exérese dos focos de endometriose (preferível); bem como técnicas de reprodução assistida;
- Fator ovulatório como problema de base: tratamento da endocrinopatia subjacente; indução da ovulação ou técnicas de reprodução assistida;
- Alterações anatômicas de útero e cérvix uterino como problema de base: o fator uterino corresponde a 2 - 3% das causas de infertilidade feminina. Como a função apresenta-se diretamente ligada ao transporte dos espermatozoides, a implantação do embrião, sua nutrição e crescimento, qualquer situação que interfira em uma destas etapas vai refletir na incapacidade reprodutiva da mulher. Para avaliação desta alteração, não se recomenda mais a realização do Teste Pós-Coite (TPC), tendo em vista que, segundo a ASRM e a Sociedade Europeia de Reprodução (ESHRE), não possui valor preditivo nas taxas de gravidez; no entanto, este ainda é um estudo utilizado em alguns serviços, principalmente na rede pública de saúde. Como terapêutica tem-se a correção cirúrgica: exérese de pólipos, lise de sinéquias, miomectomia, bem como técnicas de reprodução assistida;
- Infertilidade sem causa aparente: conduta expectante, indução da ovulação (pode ser realizada com Citrato de Clomifeno, Gonadotrofinas e também Metformina), e também técnicas de reprodução assistida.

Fluxograma 1

Infertilidade conjugal, do conceito ao manejo



Fonte: Processamento do autor.

ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma doença que tem registros datados pelos egípcios no século XVI a.C., contudo, a patologia ficou desconhecida por muito tempo, levando a condutas terapêuticas inadequadas, mas em 1925 o termo endometriose foi utilizado pela primeira vez numa publicação de Sampson, em que explicava, por meio de hipóteses científicas, o mecanismo de desenvolvimento da doença. Após diversos estudos, atualmente sabe-se que a endometriose corresponde a localização ectópica do tecido endometrial e caracteriza-se por uma inflamação do endométrio com aspecto crônico decorrente de afecções ginecológicas benignas. Geralmente, a endometriose ocorre nas vísceras da pelve e no peritônio, provocando lesões e a formação de cistos endométricos ovarianos de grande tamanho, podendo contribuir para o surgimento de aderências, que se estendem para vários órgãos abdominais, como o intestino, e pélvicos, como a bexiga.

Conforme os dados epidemiológicos, a endometriose tem maior prevalência entre mulheres que se encontram no período reprodutivo, sendo uma condição que está associada à dor pélvica e, até mesmo, à infertilidade. Esse comportamento está relacionado aos aspectos esteroide-dependente, sendo um hormônio que é liberado e tem ação efetiva na vida fértil da mulher, o que sem dúvidas tem implicação para o desenvolvimento da endometriose. Por outro lado, existem vários fatores de risco, além dos hormonais, como ambientais, bioquímicos, genéticos e imunológicos. Fato dessas considerações são os estudos de metanálise desenvolvidos pela Genome Wide Association, que mostrou loci genéticos polimórficos e sua relação com o aparelho reprodutivo feminino.

Devido aos diversos métodos diagnósticos empregados e com critérios ainda não padronizados, a condição epidemiológica da doença é difícil de ser determinada, mas os estudos têm revelado uma maior incidência da doença em alguns grupos, que inclui mulheres com infertilidade, menarca precoce, hipermenorreia, que possuem parente de primeiro grau com endometriose, alimentação hiperlipídicas, além de ciclos menstruais com período inferior ao considerado normal.

Conforme a fisiopatologia da endometriose, a doença pode ser explicada a partir da investigação que envolve três teorias, que são mais aceitas pela comunidade científica. A primeira teoria é a do transplante ectópico de tecido endometrial, em que Sampson levantou uma hipótese para a histogênese da doença, baseada em estudos clínicos e experimentais, que envolve os diversos fatores apresentados anteriormente. Assim, foi visto que no período menstrual ocorre certo refluxo tubário de células endometriais, o que pode favorecer a implantação de células nas vísceras pélvicas, com a contribuição de fatores hormonais e falhas na resposta imune contra as células endometriais ectópicas. Essa teoria é sustentada por diversos cientistas, pois a menstruação retrógrada é bastante comum, além de já ter sido detectada a presença de células endometriais no líquido peritoneal. Outras evidências que sustentam essa teoria está baseada na assimetria da endometriose, em que as principais localizações da endometriose são o lado esquerdo da pelve e no ligamento falciforme do lado direito (endometriose diafragmática), o que pode estar relacionado ao movimento em sentido horário do líquido peritoneal contendo células endometriais. A teoria ainda explica que a endometriose extrapélvica pode ser decorrente da disseminação linfática das células endometriais que estavam presentes na cavidade peritoneal.

A próxima teoria que explica a histogênese é a metaplasia celômica, em que sugere que o tecido celômico encontrado no ovário e na cavidade peritoneal são transformados em tecido endometrial, ou seja, a etiologia da doença estaria ligada a uma diferenciação metaplásica. Contudo, as evidências ainda são muito limitadas, com encontro de estudos que indicam a ocorrência improvável desse fenômeno e aqueles que sugerem o possível acontecimento, quando realizada a indução genética nos camundongos. Além disso, existem explicações que contradizem essa teoria, pois se o fator etiológico fosse a diferenciação, então poderiam existir casos em homens.

Outra teoria que tem contribuído para o entendimento da endometriose é a teoria da indução, que é uma combinação das outras duas teorias, sendo esta fundamenta na existência de um fator endógeno, ainda desconhecido, que consegue induzir as células indiferenciadas do peritônio a se diferenciarem em tecido endometrial. Assim como a teoria da

metaplasia celômica, esta teoria não tem evidência científica suficiente, sendo sustentada apenas por experimentos em animais, mas com carências de novos estudos.

Dentre todas as teorias sobre a fisiopatologia, aquela que é mais aceita é a teoria de Sampson, apesar das descobertas realizadas recentemente em que foi verificado, por meio da medicina molecular, a capacidade de células-tronco extrauterinas provenientes da medula óssea de se transformarem em tecido endometrial.

Com relação ao quadro clínico da doença, os sintomas que mais se destacam são a dismenorreia, dispareunia e dor pélvica com aspecto crônico, mesmo em período não menstrual. Além disso, a endometriose pode estar relacionada com sintomas gastrointestinais, com a dor, náuseas, presença de meteorismo, distensão abdominal e modificações no comportamento intestinal. As apresentações clínicas da endometriose podem variar e estarem relacionadas com o órgão acometido. Nos casos em que a endometriose é extrapélvica, as manifestações clínicas cursam com sintomas dolorosos e massa palpável em localizações diferentes da pelve, sendo a endometriose extrapélvica mais comum a gastrointestinal, que cursa com dor abdominal, distensão, constipações e enterorragias. Por outro lado, quando a endometriose se localiza na bexiga, pode ocorrer disúria e urgência miccional, já na uretra pode haver dor a micção, hematúria e disúria, além de obstrução. Uma importante condição que deve ser suscitada é que independente do local da massa palpável (quando houver), a dor cíclica levanta a hipótese de endometriose.

Na pelve feminina, a doença pode se apresentar por meio de diversas lesões, incluindo vesículas transparentes e lesões vermelhas, brancas ou escuras com hemossiderina. A presença e manutenção das lesões são estrogênio-dependentes, ou seja, quanto maior a produção de estrogênio há aumento e aparecimento de novas lesões. Destaca-se também que por serem dependentes de estrogênio, assim, em casos de supressão induzida, menopausa e amenorreia, há uma regressão das lesões e, conseqüentemente, diminuição das manifestações clínicas.

No geral, a endometriose está associada a duas manifestações clínicas que são bem expressivas nas mulheres com esta condição, que é a

dor pélvica e a infertilidade. A dor, muito relatada pelas pacientes, possui muita variação, mas é comum se apresentar bilateralmente. Essa dor pode ser decorrente de diversos fatores, sendo os mais comuns a inflamação peritoneal local, lesão do tecido, presença de aderências, fibrose do local acometido e acúmulo de sangue menstrual liberado pelo endométrio ectópico. De acordo com a clínica, a dismenorreia pode indicar endometriose quando aparece após anos de menstruação sem sintomas dolorosos.

Apresentadas as manifestações clínicas, torna-se importante dar atenção a infertilidade, que também é uma manifestação que está bastante associada ao desenvolvimento da doença, que é comprovado por aspectos epidemiológicos, revelando a prevalência de 5 a 50% de endometriose entre as mulheres inférteis. Alguns mecanismos fisiopatológicos explicam isso, principalmente em razão das aderências pélvicas que podem alterar o padrão anatômico da pessoa, o que dificulta a funcionalidade da tuba uterina, no entanto, esse mecanismo não é o único contribuinte para a infertilidade, pois existem alterações hormonais, uterinas e também peritoneais. Particularmente, as anormalidades hormonais implicam em alterações das funções que contribuem para a anovulação, prejuízo ao crescimento folicular e interferência dos picos de LH.

O diagnóstico presuntivo de endometriose pode ser fortemente sugerido pela ultrassonografia transvaginal e pela ressonância magnética em casos de endometrioma ou endometriose infiltrativa profunda. No entanto, esses exames de imagem não possuem a sensibilidade e a especificidade necessárias quando se trata de endometriose peritoneal superficial. O biomarcador sérico mais utilizado na investigação da endometriose foi o CA-125, que não apresenta sensibilidade (70%-75%) suficiente para sua indicação na prática clínica, com valores de 24 a 94 % na concentração de corte de 35 U/ml. Portanto, apesar de seu risco e alto custo, a videolaparoscopia e a análise anatomopatológica subsequente ainda se apresentam como o procedimento padrão-ouro para o diagnóstico definitivo de endometriose.

O tratamento da endometriose se estende à clínica e à cirurgia. O tratamento clínico deve envolver uma equipe com vários profissionais, pois

exige terapias medicamentosas, incluindo a hormonal e analgésica, bem como o auxílio na prática de exercícios físicos, acompanhamentos psicológico e outras assistências, quando necessárias. Com isso, a terapia clínica visa melhorar os sintomas do paciente, de forma que melhore sua qualidade de vida. Assim, existem alguns mecanismos terapêuticos que podem ajudar as pacientes:

1. Terapia com progestagênio: a utilização de medicamentos progestagênios são eficazes no tratamento da endometriose, pois impede a ovulação e, conseqüentemente, inibe os estímulos para o crescimento do endométrio, o que melhora os sintomas. Atualmente, existem algumas opções de medicamentos com esquemas terapêuticos que mostram bons resultados: a utilização de acetato de noretindrona na dose de 2,5 a 10 mg por dia, com administração contínua; dienogeste com administração oral de 2 mg; gestrinona com dose de 2,5 a 5 mg diária, de forma oral, mas é um medicamento pouco utilizado devido aos efeitos colaterais. Além da administração oral, existem outras opções de medicamentos que podem ser por via intramuscular ou por dispositivo intrauterino (DIU), como a medroxiprogesterona intramuscular administrada num intervalo de 3 meses e levonorgestrel que é liberado pelo DIU, tendo uma ação efetiva por um prazo mais prolongado.
2. Terapia com contraceptivo combinado: corresponde a utilização da combinação de estrogênios e progestagênios, que se mostram eficazes na indução da atrofia endometrial ectópica, impedindo seu crescimento e desenvolvimento. Os medicamentos possuem várias formas de administração, podendo ser subcutânea, oral, vaginal ou por via intramuscular, o que é importante caso o paciente não possa receber por determinada via de administração. De acordo com a literatura, são medicamentos que podem ser utilizados de forma contínua ou cíclica, de acordo com a necessidade do paciente.
3. Terapia com danazol: tem como função primordial impedir a liberação do hormônio luteinizante (LH) e, conseqüentemente, inibe a produção de estrogênio, o que deixa caminho livre para a ação da testosterona, que bloqueia a ovulação devido ao impedimento do eixo de controle

hormonal hipotalâmico-hipofisário-ovariano. Assim, não haverá estímulo suficiente para o crescimento do endométrio, o que é uma forma eficaz de reduzir as manifestações clínicas da endometriose. Entretanto, a medicação possui alguns efeitos colaterais que tem desestimulado seu uso na clínica, como a acne, ganho de peso e hirsutismo.

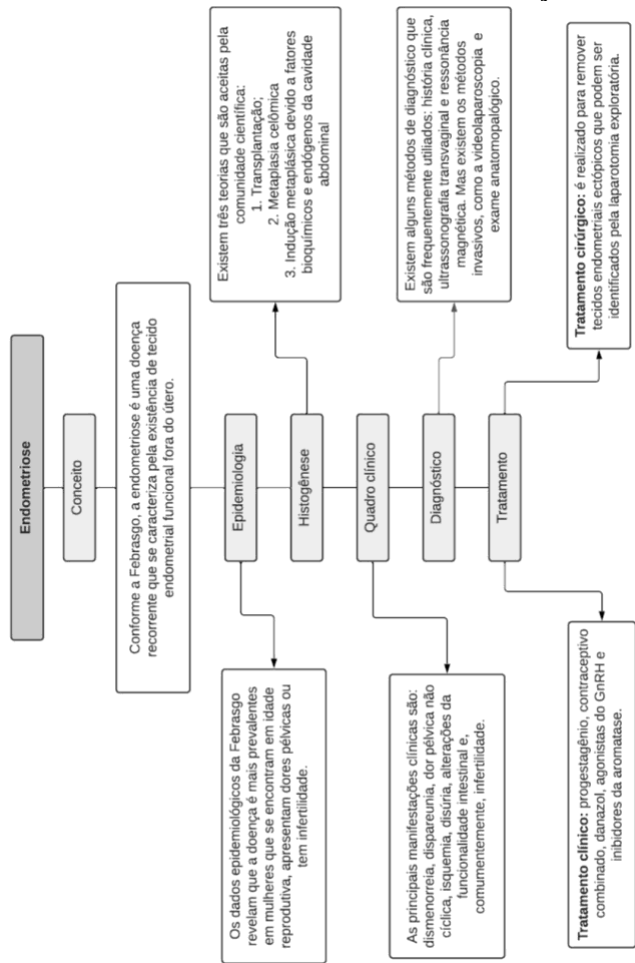
4. Terapia com agonistas do GnRH: esses agonistas agem nos receptores de GnRH do hipotálamo, levando a estimulação inibitória da secreção do hormônio foliculo-estimulante (FSH) e LH pela hipófise. Logo, isso implicará na não ovulação e diminuição na produção de estrogênio. As drogas podem ser administradas de forma subcutânea, como o acetato de goserrelina, ou por via intramuscular, como o acetato de leuprolida e pamoato de triptorrelina. Os efeitos colaterais correspondem aos sintomas do climatério, como a redução da libido, diminuição de secreção vaginal e redução da massa óssea. Logo, é importante traçar estratégias para o uso dessa medicação, uma vez que pode se tornar a causadora de diversos problemas.
5. Terapia com inibidores da aromatase: é um fármaco que inibe a aromatase e, conseqüentemente, provoca uma diminuição da circulação de estradiol. É uma medicação que pode apresentar efeitos colaterais ruins, com o surgimento de cistos ovarianos.

Além dos tratamentos medicamentosos existem aqueles que são complementares, como o uso da acupuntura nos casos de dor pélvica. Além disso, a dor pélvica pode levar a paciente a assumir posturas inadequadas que cursam com contraturas musculares importantes, logo, a fisioterapia pode ajudar na reabilitação da pessoa. Os ciclos dolorosos podem acarretar o desenvolvimento de transtornos mentais, como a depressão, sendo fundamental o acompanhamento psicológico. Em casos que tem dores muito intensas, a situação clínica pode exigir a analgesia.

Quando o tratamento clínico não resolve a situação clínica da paciente com endometriose pode-se recorrer ao tratamento cirúrgico, com o objetivo de remover os tecidos endometriais ectópicos de tal forma que a funcionalidade do aparelho reprodutor feminino seja preservada. A localização desses tecidos ectópicos podem variar, mas existem locais mais comuns, em que é utilizada

a laparotomia exploratória para verificar a presença de endométrio em diversos locais, como: (1) a endometriose peritoneal, em que o peritônio é acometido e apresenta lesões com hipervascularização; (2) a endometriose retrocervical e intestinal, que afeta ligamentos, como o uterossacro e torus uterino; (3) endometrioma ovariano, que acomete os ovários se apresentando na forma de cisto, comprometendo a função reprodutiva e (4) endometriose do trato urinário, que acomete cerca de 1% das pacientes, comprometendo o aparelho urinário.

Fluxograma 2
Endometriose –do conceito ao manejo



Fonte: Processamento do autor.

REFERÊNCIAS

BEREK, Jonathan S. Tratado de Ginecologia Berek & Novak. 15 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

CACCIATORI, F. A; MEDEIROS, J. P. F. Endometriose: uma revisão da literatura.

Revista Iniciação Científica, Criciúma, v. 13, n. 1, p. 56-66, 2015.

CHAICHIAN, S. It Is the Time to Treat Endometriosis Based on Pathophysiology. **J Reprod Infertil**, Teerã, v. 20, n. 1, jan./mar. 2019.

FREITAS F, M; MENKE C, H; RIVOIRE W, A; PASSOS E, P. Rotinas em ginecologia. 6ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

Ginecologia e Obstetrícia – Febrasgo para o médico residente. 1ª ed., Manole, 2016.

Rotinas em Ginecologia (FMRP – USP). 1ª ed., Atheneu, 2015 Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da infertilidade masculina - SBU; 2017;

Tratado de ginecologia Febrasgo / editores Cesar Eduardo Fernandes, Marcos Felipe Silva de Sá; coordenação Agnaldo Lopes da Silva Filho ...[et al.]. - 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

Williams Gynecology. 3ª ed. McGraw-Hill, 2016.



"Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana."

Carl G. Jung

12

DOENÇA INFLAMATÓRIA PELVICA E DOR PELVICA CRÔNICA

Isabela Regina Vieira de Melo Barbosa,
Layane Victoria Ananias da Silva
Maria Clara de Sousa Lima Cunha
Avha Clarice Paixão Soares

1. DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA (DIP)

A doença inflamatória pélvica (DIP) compreende um conjunto de processos inflamatórios da região pélvica que resultam da propagação de microrganismos a partir do colo do útero e da vagina para o endométrio, as tubas uterinas, o peritônio pélvico e estruturas adjacentes. Apesar de sua incidência no Brasil não ser conhecida, pois não é de notificação compulsória no país, a relevância da DIP enquanto um grave problema de saúde pública é estimada a partir das infecções por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo), os patógenos mais comumente isolados. O primeiro, por exemplo, infecta aproximadamente 10,7% das mulheres entre 15 e 25 anos, taxa que pode oscilar entre 2% a 18%, e tem uma prevalência alta em gestantes.

São fatores de risco para a DIP: adolescência (10 a 19 anos), por ser uma população que tende a ter comportamentos sexuais de risco, como sexo desprotegido; múltiplas parcerias sexuais; parceria sexual com uretrite ou

gonorreia; situação socioeconômica desfavorável; estado civil de solteira; nuliparidade; não uso de preservativo ou método de barreira; história atual ou pregressa de infecção sexualmente transmissível (IST); teste endocervical positivo para *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*; uso de dispositivos intrauterinos (DIUs); e uso abusivo de substâncias.

Atualmente, o patógeno mais associado à DIP é a *Chlamydia trachomatis*. Como foi dito, o gonococo também tem destaque como agente causal, mas em menor grau, devido à diminuição da prevalência dessa IST. Entretanto, diversas outras bactérias também podem estar envolvidas, o que caracteriza a etiologia da DIP como polimicrobiana. Dentre esses microrganismos, há bactérias da classe *Mollicutes* (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureoplasma urealyticum*), *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., outros microrganismos que causam vaginose e anaeróbios, como *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* spp. e *Prevotella* spp.

1.1 FISIOPATOLOGIA

De maneira geral, a DIP se desenvolve com a ascensão de agentes infecciosos primários situados no trato genital inferior para o superior, de onde pode se propagar para o peritônio pélvico e outras estruturas adjacentes. A evolução do processo inflamatório ao longo desse trajeto e em função do tempo permite classificar a DIP em diferentes estádios (Quadro 1).

No estágio 0, também conhecido como pré-DIP, o agente infeccioso primário se encontra no colo uterino, caracterizando a cervicite. Como ainda não há infecção superior instalada, identificar esse período inicial é essencial para prevenção e tratamento da DIP. Do colo uterino, os agentes da cervicite, bem como microrganismos do meio ambiente vaginal, se propagam em direção ao endométrio, onde podem causar endometrite e um discreto sangramento ou prolongar a menstruação. Acredita-se que essas alterações são mais suscetíveis durante o período menstrual ou pós-menstrual imediato, devido ao muco cervical modificado e ao caráter alcalino do sangue menstrual.

Quadro 1
Estadiamento da DIP.

0	Cervicite
1a	Endometrite
1b	Salpingite sem peritonite
2	Salpingite com peritonite
3	Piossalpinge/ATO
4^a	ATO roto
4b	Hidrossalpinge/hidroooforossalpinge

Fonte: FEBRASGO, 2019.

O processo inflamatório também pode alcançar a tuba uterina, caracterizando a salpingite, onde reações teciduais são iniciadas para a formação de pus. Esse conteúdo purulento pode avançar pelas fímbrias e se derramar no peritônio pélvico, acumulando-se principalmente no fundo de saco de Douglas e causando peritonite. Conforme isso acontece, as alças intestinais e o omento impedem a extensão do processo purulento e há a formação transitória do complexo tubo-ovariano, quando a tuba uterina e o ovário permanecem individualizáveis mesmo com o processo inflamatório.

Em sequência, a viscosidade do pus pode aumentar e provocar a fusão das fímbrias tubárias. Com isso, o conteúdo é aprisionado dentro das tubas, favorecendo a proliferação de microrganismos anaeróbios e causando piossalpinge. Se o pus avançar para os ovários, tem-se a formação do abscesso tubo-ovariano (ATO), quando não é possível distinguir as duas estruturas. Se a tensão intra-abscesso aumentar, o ATO pode romper, gerando um quadro grave de choque séptico que pode ser fatal.

À medida que os agentes infecciosos avançam para dentro da cavidade uterina, a dor relacionada à DIP tende a aumentar e se intensifica ainda mais caso o pus produzido adentre a cavidade pélvica. A dor pode diminuir quando há fusão das fímbrias e se torna máxima quando o ATO é rompido.

1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DIP apresenta poucas manifestações clínicas, sendo em sua maioria assintomática ou com manifestações subclínicas. Quando manifesta sintomas, divide-se em aguda e crônica. Nas pacientes sintomáticas, constantemente é relatada dor abdominal ou pélvica de intensidade variável, a qual inicia como desconforto e evolui no decorrer do tempo. Outros sintomas menos frequentes são:

- Sangramento vaginal, que pode se manifestar por prolongamento na menstruação e por pequeno sangramento entre as menstruações;
- Corrimento vaginal ou cervical;
- Presença de coceira ou odor;
- Náusea e vômito;
- Febre e calafrios;
- Dispareunia;
- Dor lombar;
- Disúria;
- Anorexia.

1.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DIP é difícil, por ela ser muitas vezes assintomática ou por possuir manifestações subclínicas. Seu diagnóstico precoce é de extrema importância para evitar os desfechos mais graves, como: dor pélvica crônica, gravidez ectópica e até infertilidade.

O diagnóstico deve avaliar, inicialmente, a evolução clínica da paciente e a confirmação deve ser feita por exames laboratoriais e de imagem. É importante pontuar que, nem as manifestações clínicas, nem os exames laboratoriais garantem certeza no diagnóstico.

No caso da DIP assintomática ou silenciosa, não é um diagnóstico clínico e sim um diagnóstico final para mulheres com infertilidade por fator tubário e que apresentam histórico compatível com infecção no trato superior.

Já o diagnóstico de DIP crônica é dado para mulheres que tiveram DIP aguda e posteriormente apresentam dor pélvica.

Na DIP aguda, os critérios diagnósticos mais recentes, são mulheres sexualmente ativas, que se apresentem com dor pélvica, mesmo que leve, e para as quais outras suspeitas, como alterações gastrointestinais, musculoesqueléticas e uroginecológicas tenham sido excluídas. Dentre os diagnósticos diferenciais estão: gravidez ectópica, aborto séptico incompleto, tumor ovariano, endometriose, adenomiose, litíase urinária, nefrolitíase e apendicite.

Nenhum sintoma físico isolado é específico para o diagnóstico de DIP, necessitando de mais investigação para outras causas da dor pélvica aguda. Geralmente as mulheres com DIP aguda apresentam dor à mobilização cervical (DMC), devido ao rápido deslocamento do colo uterino, evidenciando uma peritonite pélvica. Encostar o(s) dedo(s) no fundo de saco também ocasionará o incômodo, mas será menor, por envolver menos peritônio inflamado. Com a ausculta, o médico poderá identificar ruído ao longo da borda costal anterior direita.

O diagnóstico de DIP, segundo o Ministério da Saúde, deve ser dado se a paciente apresentar dor no hipogástrio, dor à palpação dos anexos e à mobilização cervical e pelo menos um dos sintomas seguintes: temperatura axilar $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ou $> 38,3^{\circ}\text{C}$, secreção mucopurulenta vaginal ou cervical, massa pélvica, mais de cinco leucócitos por campo de imersão em material de endocérvice, leucocitose em sangue periférico, velocidade de hemossedimentação (VHS) e Proteína C-Reativa (PCR) aumentados ou isolamento de gonococo, clamídia endocervical ou micoplasmas. A presença de mais de um dos últimos sintomas aumenta a especificidade do diagnóstico.

Existem, ainda, critérios que isoladamente confirmam a presença de DIP, são eles:

- Ultrassonografia endovaginal, ressonância magnética ou outro método de imagem sugerindo a presença de ATO ou complexo tubo-ovariano;
- Biópsia endometrial demonstrando a presença de endometrite;
- Laparoscopia demonstrando sinais sugestivos de infecção tubária ou tuboperitonal.

1.3.1 EXAMES COMPLEMENTARES

A fim de confirmar a suspeita diagnóstica devem ser feitos os seguintes exames complementares:

- Hemograma completo que deve evidenciar o processo inflamatório com leucocitose e/ou bastonetose;
- Exames de urina tipo I e urocultura, para afastar a suspeita de infecções no trato urinário;
- Provas bioquímicas inflamatórias;
- Exame bacterioscópico para avaliar vaginose bacteriana;
- Provas de biologia molecular para detectar o agente;
- Dosagem sérica ou urinária de gonadotrofina coriônica, a fim de excluir complicações gestacionais;
- Todas as mulheres com DIP aguda devem ser rastreadas para clamídia e gonococo e testadas para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV);
- Verificação da função hepática e renal;
- Ultrassonografia Transvaginal (USTV) para avaliar dor pélvica, evidencia achados da DIP, como tuba distendida com líquido anecóico ou ecogênico, espessamento da parede tubária e septação incompleta.

Caso a USTV seja inconclusiva, deve-se utilizar outros exames de imagem, como:

- Tomografia computadorizada da pelve;
- Ressonância magnética;
- Laparoscopia, para identificar achados característicos de DIP, como distensão e hiperemia das tubas, extremidades distais dilatadas e aderidas, além das fimbrias que foram substituídas ou estão com aderências.

Obs.: Recomenda-se iniciar o tratamento apenas com o diagnóstico clínico, devido ao elevado custo para realização da laparoscopia.

1.4 TRATAMENTO

Mulheres jovens, sexualmente ativas, que apresentem queixa de desconforto ou dor pélvica e preencham os critérios clínicos para DIP deve ter seu tratamento com antimicrobiano iniciado imediatamente. A decisão de tratar a paciente ou referi-la para uma unidade com maior complexidade se baseia na gravidade do quadro clínico e nas condições de assistência e cuidado, uma vez que o atraso no tratamento pode acarretar danos irreversíveis no sistema reprodutor feminino.

O tratamento empírico da DIP leve ou subclínica deve ser iniciado em virtude do potencial dano ao sistema reprodutor feminino. Assim, a indicação de tratamento deve levar em consideração disponibilidade, custo, aceitação da paciente e suscetibilidade antimicrobiana.

INDICAÇÕES DAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS:

- **Atendimento Ambulatorial:** pacientes com quadro clínico leve, exame abdominal e ginecológico com ausência de pelviperitonite, com possibilidade de uso da medicação por via oral.
- **Hospitalar:** pacientes com emergências cirúrgicas como: apendicite, abscesso tubo-ovariano; quadro grave com sinais de peritonite, náuseas, vômitos ou febre maior que 39°C; gestantes; imunocomprometimento como presença do HIV; falta de resposta ao tratamento ambulatorial nas primeiras 72 horas e baixa adesão ao tratamento no ambulatório.
- **Cirúrgico:** indicado em casos com falha de tratamento clínico; presença de massa pélvica persistente ou que aumente de tamanho mesmo após o tratamento clínico; suspeita de rotura de abscesso tubo-ovariano; hemoperitônio e abscesso de fundo de saco de Douglas. As opções de tratamento cirúrgico são a vídeo-laparoscopia e laparotomia.

1.4.1 REGIMES TERAPÊUTICOS:

Ambulatorial

- Primeira opção: Ceftriaxona 500mg, IM, dose única + Doxiciclina 100mg, 1 comprimido, VO, 2x ao dia por 14 dias + Metronidazol 250mg, 2 comprimidos, VO, 2x ao dia, por 14 dias.
- Segunda opção: Cefotaxima 500 mg, IM, dose única + Doxiciclina 100mg, 1 comprimido, VO, 2x ao dia por 14 dias + Metronidazol 250mg, 2 comprimidos, VO, 2x ao dia, por 14 dias (BRASIL, 2020).

Hospitalar

- Primeira opção: Ceftriaxona 2 g, IV, 4x ao dia + Doxiciclina 100mg, 1 comprimido, VO, 2x ao dia por 14 dias (BRASIL, 2020).
- Segunda opção: Clindamicina 900mg, IV, 3x ao dia por 14 dias + Gentamicina, IV ou IM, dose de ataque 2 mg/kg, dose de manutenção 3-5mg/kg/dia por 14 dias (BRASIL, 2020).
- Terceira opção: Ampicilina/sulbactam 3 g, IV, 4x/dia por 14 dias + Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido, VO, 2x ao dia por 14 dias.

Tratamento dos Parceiros:

As parcerias sexuais dos últimos dois meses, sejam elas sintomáticas ou não, devem ser tratadas empiricamente contra *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. A terapia de escolha é a Azitromicina 1 g, VO, dose única + Ciprofloxacina 500mg, VO, dose única.

Acompanhante:

As pacientes em nível ambulatorial devem ser reexaminadas após 72 horas, em caso de ausência de melhora, a internação é obrigatória e a abordagem cirúrgica deve ser avaliada.

Pacientes em nível hospitalar devem ser reavaliadas entre 24 e 48 horas. Em caso de ausência de melhora, a abordagem cirúrgica deve ser avaliada e deve descartar a possibilidade de Tromboflebite pélvica associada.

Todas as pacientes devem ser reavaliadas a cada 3 meses durante o primeiro ano, sempre coletando sorologia para ISTs como hepatite B, sífilis, hepatite C e HIV.

As gestantes que apresentem DIP devem ser hospitalizadas e tratadas com antibióticos parenterais devido ao alto risco de mortalidade materna e parto pré-termo.

As pacientes que usam DIU não precisam retirar o dispositivo, a não ser que haja indicação (O, 2016). A retirada deve ser realizada após as duas primeiras semanas do esquema terapêutico. Nesse contexto, as pacientes devem ser orientadas a outros métodos contraceptivos de barreira e a não recomendação das duchas vaginais.

1.5 SEQUELAS DA DIP

- **Precoces:** abscessos tubo-ovariano, fase aguda de Fitz-Hugh-Curtis e morte.
- **Tardias:** Infertilidade; gravidez ectópica devido a lesão tubária desencadeada; dispareunia, DIP recorrente e fase crônica da síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.

1.6 PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO

A prevenção contra a DIP se dá através da educação em saúde, principalmente com a educação sexual, através da orientação do sexo seguro com a camisinha feminina ou masculina em todas as relações sexuais, sejam elas anis, vaginais ou orais, já que esse método de barreira é eficaz para evitar a transmissão das ISTs como clamídia e gonorreia que estão como principal etiologia da DIP. É importante aplicar na rotina clínica o rastreio para casos assintomáticos, uma vez que tais infecções no corpo feminino se apresentam sem sintomas no curso inicial, podendo evoluir para a doença inflamatória pélvica. Outro aspecto importante na prevenção é o diagnóstico correto e tratamento eficaz dessa patologia, então sempre avaliar a disponibilidade e adesão do tratamento, além do tratamento dos parceiros a fim de evitar recorrências.

2. DOR PÉLVICA CRÔNICA

Cerca de 30% das mulheres com DIP desenvolvem dor pélvica crônica (DPC), principalmente se houver uma alta prevalência de IST. A DPC é um quadro clínico caracterizado por dor acíclica no andar inferior do abdome que persiste por tempo igual ou superior a seis meses, sem relação com gravidez ou coito, e cuja intensidade pode causar incapacidade funcional e requerer intervenção médica. É uma dor localizada entre a pelve anatômica, a parede anterior do abdome e a região lombossacra ou nádegas, no nível ou abaixo da cicatriz umbilical.

Trata-se de uma condição de alta prevalência, acometendo de 4% a 25% das mulheres em idade reprodutiva, e considerável taxa de recorrência em até 33% dos casos. Apesar de ser um problema comum, muitas mulheres com DPC não procuram tratamento.

Sua etiologia é considerada multifatorial, pois os sintomas podem estar relacionados ao acometimento de um ou mais órgãos, e são frequentemente associados a quadros de ansiedade e depressão. As causas primárias podem ser ginecológicas ou não ginecológicas, podendo haver mais

de uma ou até nenhuma causa identificada. A seguir são listados alguns exemplos.

2.1 CAUSAS GINECOLÓGICAS

Endometriose, varizes pélvicas, aderências peritoneais, miomas uterinos, DIP, adenomiose, leiomioma, síndrome do ovário residual, síndrome do ovário remanescente, salpingite/endometrite crônica, endossalpingiose, cistos anexiais e distopias genitais.

2.2 CAUSAS NÃO GINECOLÓGICAS

Incluem causas intestinais, como síndrome do intestino irritável e constipação crônica; causas urológicas, como cistite intersticial crônica e infecção urinária de repetição; causas osteomusculares, como síndrome do piriforme e alterações posturais; e causas psicológicas, como depressão e distúrbios do sono.

2.3 FISIOPATOLÓGICO

A fisiopatologia da DPC varia conforme a(s) causa(s) relacionada(s) e em alguns casos não é compreendida, o que pode indicar uma possível associação com dor neuropática. Acredita-se que os casos de DIP que evoluem com DPC estejam relacionados à formação de aderências peritoneais devido ao processo inflamatório, como também ao desenvolvimento de hidrossalpinge. Devido à complexa inervação da região, a dor pode ser sentida por toda a pelve.

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As mulheres com DPC relatam dor na parede anterior do abdome, acima ou abaixo da cicatriz umbilical ou região lombossacral e nádegas, com duração igual ou maior que seis meses, acíclica, sem associação com gravidez e sem associação exclusiva com o coito. É importante pontuar que mulheres

com mais de um órgão pélvico acometido apresentarão dor mais intensa e frequente.

2.5.DIAGNÓSTICO

No diagnóstico da DPC, o médico deve colher informações sobre a característica da dor e os sintomas relacionados, se atendo aos diversos aparelhos que podem estar envolvidos, em especial o genital, gastrointestinal, musculoesquelético e urinário. A entrevista pode ser seguida de forma tradicional ou aplicar um questionário específico para DPC.

Deve-se investigar a existência de tratamentos clínicos ou cirúrgicos anteriores e abusos sexuais ou psicossociais. O médico deve colher dados sobre o início da dor, tipo, intensidade, localização, duração, fatores de melhora e de piora, irradiação e se existem sintomas associados. O examinador deve sempre usar algum método que facilite a quantificação da dor pela paciente.

2.5.1. EXAME FÍSICO:

Como forma de confirmar a hipótese diagnóstica, devem ser feitos os seguintes exames físicos:

- Observação da postura e da marcha, pois em casos de pacientes com patologias intraperitoneais, pode haver mudança de postura por compensação;
- Palpação de todo abdome, procurando pontos dolorosos, cicatrizes, nódulos ou outras alterações superficiais ou profundas;
- Exame ginecológico, iniciando com a avaliação externa da genitália, partindo para a avaliação dos linfonodos inguinais e posteriormente inspecionando a vagina, o colo uterino e as secreções, com a ajuda de um espéculo;
- Palpar bexiga, músculo elevador do ânus e paredes vaginais com um ou dois dedos e avaliar presença ou ausência de dor, nodulações, cistos e tumorações. Caso sejam encontradas formações anexiais

- palpáveis, o examinador deve atentar-se a mobilidade, tamanho, consistência;
- Inspeção do orifício anal, em busca de doenças orificiais, prolapso retal e doenças intestinais, endometriose e malignidades, por meio do toque retal;
 - O exame ginecológico deve observar, ainda, a musculatura do assoalho pélvico, piriforme e obturadores.

2.5.2 EXAMES COMPLEMENTARES

Na DPC a anamnese, exame físico e psicológico são extremamente importantes. Para a confirmação do diagnóstico podem ser feitos exames laboratoriais e de imagem a depender da hipótese da origem da dor pélvica crônica.

2.5.3 EXAMES LABORATORIAIS

- Exame de urina, para excluir o diagnóstico de infecção urinária;
- Dosagem de TSH, em pacientes com sintomas vesicais ou intestinais;
- PCR para clamídia e gonococo, para avaliação de DIP;
- Exame de gravidez;

2.5.4 EXAMES DE IMAGEM

- Ultrassonografia pélvica e transvaginal, para detectar massas pélvicas, bem como sua localização;
- Ressonância magnética e tomografia;
- Colonoscopia, quando houver suspeita de DPC por doenças intestinais;
- Laparoscopia, é considerada por muitos autores como padrão ouro para diagnóstico de DPC, mas deve ser feita apenas em casos em que os outros exames estejam discordantes, devido ao seu elevado custo.

2.6. TRATAMENTO

O tratamento da dor pélvica crônica é baseado nas possíveis causas para a dor, a etiologia orgânica e a etiologia psicogênica. Deve-se ser questionado o desejo reprodutivo da paciente antes do início do tratamento e avisar que o tratamento não tem resposta aguda.

A abordagem é multiprofissional, associando a psicoterapia, fisioterapia e acupuntura. Tratamentos inespecíficos podem ser estabelecidos com o uso de terapias hormonais e analgésicos.

Os analgésicos de primeira linha, como os anti-inflamatórios não hormonais e acetaminofen podem ser drogas de primeira escolha. Podem ser instaurados também anestésicos locais em caso de dor miofascial. Pode-se ser utilizado a toxina botulínica em casos refratários. O uso de opioides é considerado em casos de malignidade e dor miofascial.

O tratamento cirúrgico ocorre nos casos de adenomiose-endometriose, síndrome da congestão pélvica crônica, leiomioma, DIP e aderências pélvicas.

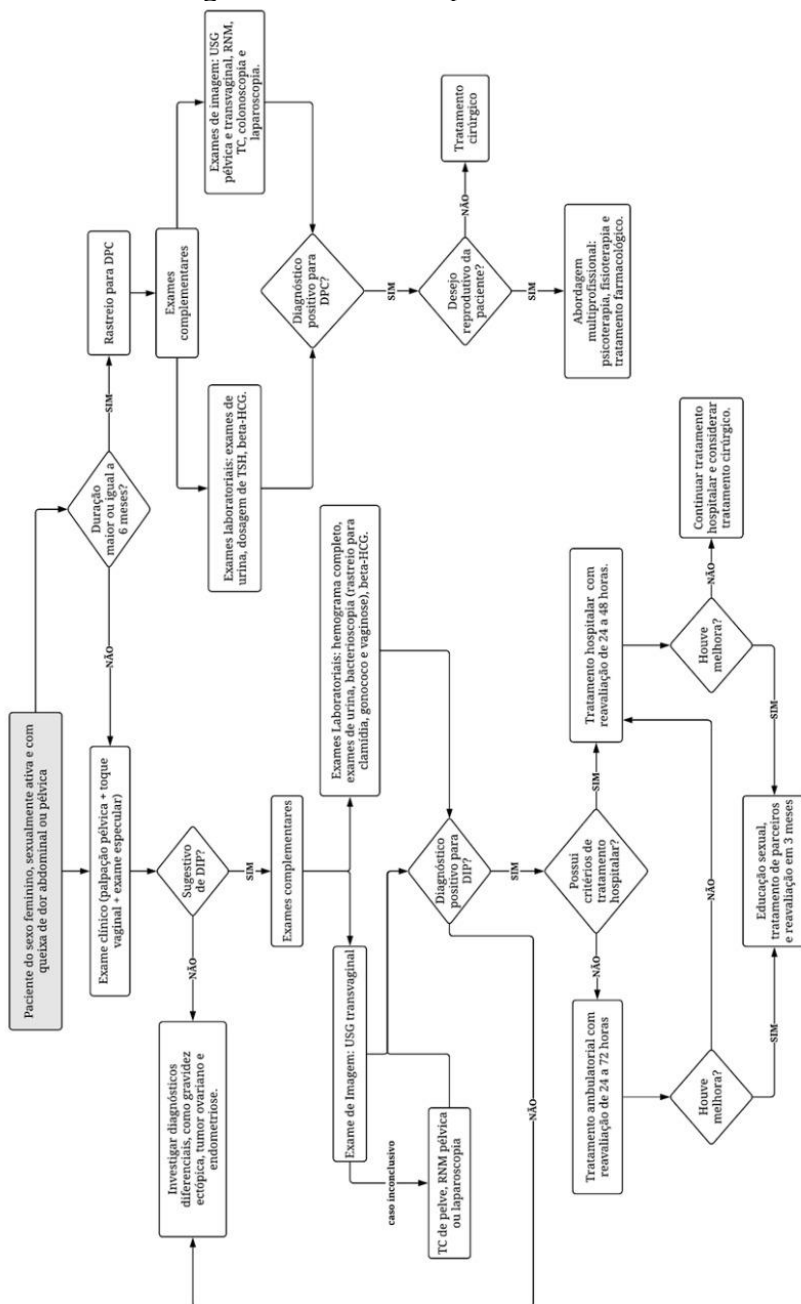
2.7 PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO

O prognóstico vai depender do diagnóstico correto da etiologia e de um tratamento eficaz contra a dor. A falta de estabelecimento de um tratamento adequado pode elevar a quantidade de histerectomias não necessárias, levando a quadros de infertilidade.

O tratamento pouco eficaz faz com que as pacientes tenham comprometimento das atividades diárias, depressão grave, abandono de tratamento, abuso de drogas e problemas familiares.

Fluxograma 1

Diagnóstico e conduta para DIP e DPC



Fonte: Processamento do autor.

REFERÊNCIAS

BEREK, J. S. **Novak: tratado de ginecologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (org.). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)**. Brasília, 2020. 248 p.

CUBA, Yeranis de La Caridad Sánchez. **Melhoria na Prevenção das Doenças Inflamatórias Pélvica na UBS Pé da Serra no Município Luís Correia**. 2019. 24 f. TCC (Graduação) - Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde, Ufma, São Luís, 2017. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/11617>. Acesso em: 25 maio 2021.

FEBRASGO (Brasil) (org.). **Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente**. 1. ed. Barueri: Manole, 2016.

FEBRASGO (Brasil) (org.). **Tratado de Ginecologia: Febrasgo**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

HOFFMAN, B. L. et al. **Ginecologia de Williams**. 2. ed. Porto Alegre: Editora AMGH, 2014.

JUDLIN, P.G.; THIEBAUGEORGES, O. Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des infections génitales hautes [Pelvic inflammatory diseases]. **Gynécologie Obstétrique e Fertilité**. v. 37, n. 2, p. 172-182, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.12.005>>. Acesso em: 25 maio 2021.

NOGUEIRA, A. A.; REIS, F. J. C.; POLI NETO, O. B. Abordagem da dor pélvica crônica em mulheres. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** [online]. v. 28, n. 12, p. 733-740, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032006001200008>>. Acesso em: 25 maio 2021.



13

UROGINECOLOGIA

Olívia de Araújo Resende Oliveira

Matheus Amorim Bastos Cardoso

José Antônio Morais Martins

1.INTRODUÇÃO

Os **prolapsos de órgão pélvico (POP)** podem ser definidos como uma queda da parede vaginal, anterior e/ou posterior, útero e colo uterino, ápice da vagina em pacientes pós-histerectomia, ou períneo. É válido ressaltar que para que o POP seja caracterizado como doença, deve levar a sintomas que são atribuíveis ao descenso do órgão pélvico, de modo que o alívio venha a ser proporcionado após intervenção médica, cirúrgica ou não.

Por se apresentar de forma não sintomática em muitas pacientes, e por vezes por haver uma procura apenas em estágios mais avançados, sua epidemiologia não é muito precisa. Embora limitados, os dados estimam que a prevalência de POP aumenta com a idade, de forma que entre a faixa etária de 20 a 59 anos, essa incidência dobre a cada década.

Já a **incontinência urinária (IU)** pode ser definida como qualquer perda involuntária de urina, de acordo com a Sociedade Internacional de

Incontinência (ICS). Ela representa uma soma de fatores que danificam e enfraquecem o assoalho pélvico, processos que ocorrem ao longo dos anos e fazem a pressão intravesical exceder a pressão uretral máxima. A depender da circunstância na qual ocorra, a IU pode ser categorizada em alguns subtipos, definidos pela ICS e pela *International Urogynecological Association* (IUGA), sendo os mais encontrados na mulher a IU de esforço e mista. São eles:

Quadro 1
Classificação das incontinências urinárias

IU de esforço	Perda involuntária durante esforço (como exercício físico, espirro ou tosse).
IU de urgência	Quando associada à urgência miccional.
IU mista	Perda involuntária associada à urgência e ao esforço.
IU postural	Perda urinária involuntária associada à mudança de posição (exemplo: levantar-se após estar deitada ou sentada).
IU associada à retenção crônica de urina (anteriormente conhecida por IU por extravasamento)	Está associada ao esvaziamento vesical incompleto.
Enurese	Perda involuntária que ocorre durante o sono.
IU contínua	Perda involuntária contínua da urina.
IU insensível	Quando ocorre sem que a mulher saiba como aconteceu.
IU coital	Perda involuntária durante o coito.
IU funcional	Decorrente da impossibilidade, por algum déficit cognitivo, funcional ou de mobilidade, de chegar ao banheiro a tempo - ainda que o trato urinário esteja íntegro.
IU multifatorial	Perda involuntária provocada pela interação de múltiplos fatores de risco (comorbidades, medicações, alterações fisiológicas, fatores ambientais).

Fonte: Processamento autoral.

Estima-se que a IU afete cerca de 50% da população feminina adulta, sendo mais comum em mulheres devido a fatores como menor comprimento

uretral, além de uma maior susceptibilidade a danos no assoalho pélvico durante a gestação e parto. Sua prevalência aumenta com a idade, de modo que estudos epidemiológicos apontam que nas mulheres com idades entre 20 e 39 anos a prevalência é de 7%, na faixa dos 40 aos 59 é de 17%, aumentando para 23% entre 60 e 79 anos, e para 32% acima dos 80 anos. Os dados em relação a quantidade de mulheres com IU não são muito exatos, uma vez que muitas mulheres não procuram atendimento.

Juntos, prolapso de órgãos pélvicos e incontinência urinária, representam duas disfunções muito conhecidas, com uma prevalência relativamente alta e cujas taxas crescem à medida que a paciente envelhece.

2. FISIOPATOLOGIA

2.1 PROLAPSO GENITAL

Diversas são as forças que atuam na sustentação do aparelho genital feminino, entre elas: fâscias, músculos e ligamentos. Lesões ou enfraquecimento dessas estruturas acarretam desequilíbrio da estabilidade, culminando com prolapso genital. O prolapso pode ser desencadeado por algumas circunstâncias como obesidade, constipação crônica, pneumopatia crônica e levantamento repetitivo de peso, visto que nessas circunstâncias ocorre aumento da pressão abdominal e, por consequência, as estruturas pélvicas são pressionadas por um vetor resultante a favor do prolapso genital, paridade, principalmente por parto normal, decorrente do estiramento das estruturas pélvicas, e idade avançada, sendo relacionado a diminuição do estrógeno durante a gravidez com o enfraquecimento da musculatura do assoalho pélvico.

2.2. INCONTINÊNCIA URINÁRIA

De forma geral, durante o enchimento vesical predomina o sistema nervoso simpático, agindo em receptores beta-adrenérgicos no detrusor, o que acarreta relaxamento do músculo, e atuando em receptores alfa-adrenérgicos na uretra, o que desencadeia uma contração muscular. Por sua vez, durante o processo de micção, predomina a ação do sistema nervoso parassimpático, o

qual atua nos receptores muscarínicos da musculatura lisa do detrusor, ocasionando liberação de inositol trifosfato que induz a liberação de cálcio e, por consequência, promove a contração muscular do detrusor.

O reflexo miccional é desencadeado por receptores presentes no assoalho da bexiga, especificamente no trígono vesical. Durante a distensão vesical, ocorre a ativação do reflexo da micção, o qual em maiores de um ano pode ser inibido por via cortical, esse último fato justifica a possibilidade de controle consciente da micção. É necessário que durante o aumento pressórico abdominal decorrente do esforço físico ou ganho de peso ou tosse seja suportado pela pressão uretral. Em pacientes com incontinência urinária de esforço, o aumento da pressão vesical durante esses eventos supera a pressão uretral, causando por consequência uma perda de urina.

2.2.1 Bexiga Hiperativa

É um tipo de incontinência urinária caracterizada pela perda da capacidade voluntária de continência. Pode estar relacionada com lesão neurológica ou ser idiopática quando não existem achados neurológicos alterados. Existem diversas teorias que explicam a ocorrência dessa doença, pode-se relacionar a ocorrência com lesão das vias neurológicas ou hipersensibilidade dos receptores do trígono vesical ou alterações anatômicas do assoalho pélvico.

2.2.2 Incontinência Urinária de Esforço (IUE)

Ocorre uma perda urinária involuntária na ausência de contração detrusora, facilitando assim uma diferenciação com a Bexiga Hiperativa, na qual ocorre uma contração do músculo detrusor. Essa incontinência se deve a baixa pressão uretral que não suporta um aumento da pressão abdominal.

Essa incontinência se deve a uma falha na compressão da uretra durante o esforço. Para essa compressão ocorrer, a uretra se desloca em direção ao ligamento uretropélvico, esse processo de colapso uretral é auxiliado ainda pela contração do músculo levantador do ânus. Assim, a IUE pode estar relacionada a fatores extrínsecos como o suporte suburetral oriundo

do ligamento uretropical, estruturas essas que podem ser lesadas pelo excesso de peso ou durante o parto vaginal, ou fatores intrínsecos como uma redução do tônus muscular da uretra, a congestão dos vasos sanguíneos da submucosa e a coaptação das dobras do epitélio. Falha nesse mecanismo denomina-se insuficiência esfinteriana intrínseca sempre presente nas IUE, essa imperfeição pode ser consequente de uma fibrose decorrente de traumas ou cirurgias, de hipoestrogenismo ou de lesões neurológicas.

Alguns fatores elevam a probabilidade de incontinência, estando relacionados ao enfraquecimento do assoalho pélvico como a idade, gestação e genética ou, ao aumento da pressão abdominal, por exemplo, a obesidade e a constipação. Além disso, alguns hábitos de vida contribuem para a IU como ingestão exagerada de cafeína, utilização de diuréticos e hábitos de prolongada privação miccional.

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

3.1 PROLAPSOS DE ÓRGÃOS PÉLVICOS

A sintomatologia não é muito frequente nos casos mais iniciais, mas quando presente está relacionada a queixas de abaulamentos, urinárias, intestinais, sexuais e com sintomas locais. Devem ser cuidadosamente analisados para conferir se são causados por prolapso ou alguma outra patologia, ademais, o tratamento é dirigido aos sintomas. É importante conter na anamnese a identificação, duração e frequência de cada sintoma.

3.1.1 Sintomas de abaulamento

São as queixas mais associadas aos POP, geralmente relatadas como a sensação de “bola na vagina” pelas pacientes, ou ainda como percepção de um peso ou corpo estranho contra suas roupas. Podem estar presentes dores vaginais ou no baixo-ventre. Os sintomas de abaulamento se tornam mais graves à medida que o prolapso progride, e caso estes sejam a queixa primária, sua correção por meio de cirurgia ou tratamento conservador costuma ser o suficiente.

3.1.2 Sintomas Urinários

Podem ser relatadas pela paciente queixas de incontinência urinária de esforço ou de urgência, hesitação, alterações na frequência miccional ou no jato urinário (ex.: diminuição, jato não linear), além da sensação de não esvaziamento vesical e dor. É necessário que se investigue se esses sintomas são decorrentes apenas do prolapso, para guiar a terapêutica - salientando-se que, por vezes, os sintomas urinários, ainda que causados por POP, não são curados apenas com correção do prolapso.

3.1.3 Sintomas Gastrointestinais

Estão presentes queixas de constipação, disfunção ou bloqueio evacuatório, manobra digital para auxiliar a evacuação (compressão da parede vaginal posterior, corpo perineal ou reto distal - comumente associado ao prolapso da parede posterior da vagina).

3.1.4 Sintomas Sexuais

As pacientes podem relatar presença de sintomas de disfunção sexual, com dispareunia, diminuição da libido, flacidez e distúrbios de autoimagem. Estão interligados aqui fatores psicossociais e urogenitais, sendo frequente encontrar disfunção sexual em mulheres com POP.

3.1.5. Classificação

O prolapso genital é classicamente avaliado pela *Pelvic Organ Prolapse Quantification* (POP-Q).

Nessa classificação, considera-se como marco zero a carúncula himenal, sendo quantificada a distância do marco zero até os pontos de referências denominados Aa; Ba; C; D; Ap; Bp; os pontos Aa (corresponde à junção uretrovesical) e Ba (corresponde ao ponto de maior prolapso da parede vaginal anterior) em condições fisiológicas se situam nas mesmas coordenadas na parede vaginal anterior. Por sua vez, os pontos Ap e Bp estão situados na parede vaginal posterior, sendo o ponto Ap, em condições

fisiológicas, situado três centímetros acima da fúrcula vaginal e o Bp o ponto de maior prolapso da parede posterior. Já o ponto C corresponde ao ponto mais distal do colo uterino e o D corresponde ao fundo de saco de Douglas, vale ressaltar que em mulheres histerectomizadas o ponto D estará ausente e o ponto C se situará na cicatriz da cúpula vaginal.

Para uma correta descrição dos pontos, deve-se quantificar a distância dos pontos até a carúncula himenal em centímetros negativos caso o ponto esteja situado dentro da vagina ou positivos caso o ponto esteja situado fora da vagina. Ressaltando ainda a importância de aferir esses dados durante a manobra de valsalva.

Ademais, são avaliados outros três comprimentos: Hiato Genital (HG), Corpo Perineal (CP) e Comprimento Vaginal Total (CVT); Após a coleta dos dados, a paciente é estadiada em:

- Estádio 0: Paciente não apresenta prolapso genital durante o esforço.
- Estádio I: Paciente que apresenta prolapso que está acima de -1.
- Estádio II: Paciente que apresenta prolapso que está entre -1 e +1.
- Estádio III: Paciente que apresenta prolapso que está entre +1 e CVT - 2 .
- Estádio IV: Paciente que apresenta prolapso que está com porção mais distal maior que o CVT - 2.

3.2. INCONTINÊNCIA URINÁRIA

São adotados alguns questionários com o intuito de quantificar os sintomas e avaliar a micção diária dos pacientes, podendo ser úteis não só no diagnóstico como também para determinar a gravidade da IU. Tais questionários são de fácil aplicação, alguns inclusive podem ser preenchidos pela própria paciente, e ajudam a tornar as informações subjetivas em objetivas. Existem vários modelos de questionário, alguns deles listados abaixo:

- King's Health Questionnaire (KHQ)
- Incontinence Quality of Life Questionnaire (I-QoL)

- International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form (ICIQ_SF)
- Overactive Bladder Questionnaire (OAB-V8)
- Prolapse Quality of Life Questionnaire (P-QoL)
- Pelvic Organ Prolapse/Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12)
- Fecal Incontinence Quality of Life (FIQL)

Quadro 2. Diário Miccional

Data	Hora	Volume urinário	Sensação de urgência	Perdas	Atividade no momento da perda	Volume e tipo de líquido ingerido
dia/ mês	hh:mm	em mL	Peq/Med/ Intensa	Peq/Med /Intensa	Exemplo: - tosse - espirro	Exemplo: - 1 copo (250 mL) de água

Fonte: Adaptado de Passos (2017).

3.2.1 Sintomas Urinários

Pode ser observada noctúria em pacientes com incontinência urinária, sendo a noctúria cessada com tratamento da condição que a causou. Além disso, é importante investigar se há retenção urinária, geralmente associada à incontinência por esforço ou de urgência. A quantidade de volume urinário perdido em cada episódio pode auxiliar na diferenciação entre as IUs, e é valioso diferenciar essa perda urinária de gotejamento pós-miccional, que pode ser associado a divertículo uretral.

4. DIAGNÓSTICO

4.1 PROLAPSO DE ÓRGÃOS PÉLVICOS

Em complementação à investigação clínica com história e anamnese bem feitos, existem alguns exames complementares que podem auxiliar no diagnóstico da paciente.

Ultrassonografia:

Pode ser perineal ou translabial, transvaginal ou de vias urinárias. É indispensável em uma avaliação ginecológica e é solicitada nesse caso para fornecer informações anatômicas, com avaliação da uretra, analisando mobilidade e afunilamento, além de observar se há presença de resíduo pós-miccional e observar anatomia do trato urinário, em busca de alguma anormalidade. Pode-se analisar, ainda, a musculatura do assoalho pélvico. É o exame complementar mais importante a ser solicitado para diagnóstico de POP.

Ressonância magnética:

Sua realização é mais utilizada para detalhamento anatômico, de forma que não influencia no prognóstico.

Outros exames complementares:

Podem ser solicitados exames como anuscopia, colonoscopia, uretrocistografia, urografia excretora ou uretrocistoscopia, porém estes geralmente são em sua maioria para casos específicos e mais solicitados em ocasiões nas quais estão sendo realizadas pesquisas na área.

4.2. INCONTINÊNCIA URINÁRIA

Outras patologias geram uma hiperatividade detrusora e, portanto, devem ser descartadas para diagnóstico de bexiga hiperativa são elas: infecção urinária, corpo, tumores localizados na bexiga e corpo estranho na bexiga.

Uma boa história clínica associada à correta aplicação dos questionários é essencial para o estabelecimento do diagnóstico de uma incontinência urinária. Somados a isso, existem alguns testes e exames complementares que corroboram a hipótese diagnóstica de IU.

Teste do absorvente (*pad test*):

É um método baseado na variação do peso de um absorvente íntimo para medir a quantidade de urina perdida durante certas atividades, e é realizado com a paciente de bexiga cheia. É considerado positivo caso haja variação maior que 1g no peso do absorvente. Esse método não torna possível a diferenciação entre os tipos de incontinência urinária.

Teste do cotonete (*Q-tip test*):

Nesse teste, é inserido um cotonete estéril e lubrificado pela uretra, até o colo vesical, para avaliar o ângulo uretrovesical posterior e sua variação com o esforço, **permitindo assim avaliar a mobilidade uretral**. Variações maiores que 30 graus sugerem, hipermobilidade uretral, o que pode estar relacionado com IU por hipermobilidade. Não é um teste definitivo, uma vez que pacientes com IU podem apresentar o teste do cotonete negativo, e falsos positivos podem ocorrer em mulheres sem incontinência urinária.

Teste de Bonney:

Serve para avaliar a perda de urina em bexiga cheia, tanto antes quanto após a elevação manual da uretra por meio do toque vaginal. Aqui, verifica-se mais uma vez a alteração do ângulo uretrovesical posterior.

Avaliação urodinâmica:

Estudo que permite a avaliação do funcionamento do trato urinário, por meio da relação entre pressão vesical, uretral e abdominal, medidas em vários pontos do trato. Com essa avaliação, pode-se determinar o distúrbio urinário real e a *Valsalva leak point pressure* (VLPP), a qual é obtida durante a manobra de valsalva, a qual aumenta a pressão abdominal e, em pacientes com incontinência aos esforços ocasiona micção involuntária, sendo avaliada a menor pressão abdominal que ocorre perda de urina. É principalmente indicado quando não se pode definir com precisão o tipo de IU após exame físico e anamnese, ou quando os achados clínicos não se relacionam com estes; em casos de falha terapêutica ou indicação de tratamento cirúrgico; ou ainda quando há um prolapso de órgão pélvico associado. Para sua realização, é imprescindível a determinação das fases de enchimento, manobras de esforço, pressão de perda aos esforços e fase de micção. Estão incluídos na rotina de avaliação urodinâmica a urofluxometria, cistometria, estudo miccional, pressórico uretral, eletromiografia e exame vídeo-urodinâmico.

- **Urofluxometria:** avalia a capacidade de esvaziamento vesical, por meio do registro do volume urinário excretado num determinado tempo. Verifica-se a presença de volume residual pós-miccional.
- **Cistometria:** tem por objetivo estimar a função vesical e uretral durante a fase de enchimento vesical e possibilita definir se a IU é por esforço ou hiperatividade do detrusor. Seus parâmetros são volume vesical, taxa de enchimento, pressão vesical, pressão abdominal e pressão do detrusor. Nesse exame, a bexiga é preenchida com solução salina, e a pressão vesical é medida a cada 100 mL de enchimento, com manobras provocativas realizadas ao momento da medição. Avalia-se aqui, também, o momento do primeiro desejo miccional, o desejo normal e forte, tomando nota do volume preenchido nesses momentos. Em pacientes com instabilidade do detrusor, a capacidade vesical se demonstra reduzida, enquanto que a IU por esforço é percebida ao realizarem as manobras provocativas.
- **Perfil pressórico uretral:** seu objetivo é a avaliação funcional da uretra e funcionamento do esfíncter intrínseco uretral, observando seu

fechamento e menor pressão na qual ocorre incontinência.

- **Eletromiografia:** por meio de eletrodos de superfície ou agulhas, avalia a atividade e contração muscular do assoalho pélvico ou esfíncteres.
- **Exame vídeo-urodinâmico:** possibilita avaliação do colo vesical, sua posição, e abertura da uretra proximal, tanto no repouso quanto no esforço. É uma associação do estudo urodinâmico com o estudo por imagem, em tempo real.

Uretrocistoscopia:

Avaliação endoscópica que tem por objetivo identificar casos de hematúria e sintomas irritativos.

Exame de urina e urocultura:

É interessante solicitar um exame de urina e urocultura em consulta inicial, pois deve-se excluir possibilidade de infecção urinária em mulheres com IU. (HOFFMAN, 2015)

5. TRATAMENTO

5.1. PROLAPSO GENITAL

Enfatiza-se que o tratamento é individualizado, avaliando os impactos no cotidiano do paciente. É diverso o arsenal de possibilidades para tratamento do paciente.

Dentre as principais recomendações de primeira escolha, destacam-se as mudanças no estilo de vida, por exemplo, cessar o tabagismo, emagrecer, evitar atividades que envolvam levantamento de peso excessivo. Além disso, é preciso tratar a obstipação e infecções de vias aéreas, principalmente as que culminam com tosse.

Ademais, pode-se recomendar exercícios de fortalecimento do assoalho pélvico. Por fim, pode-se recorrer a resoluções cirúrgicas, a fim de corrigir imperfeições anatômicas.

Após a anamnese, exame físico e diário miccional, é preciso excluir algumas condições mais graves e que, portanto, devem receber tratamento

individualizado como pacientes com volume residual aumentado, sendo considerados aqueles com volume residual maior que 100 mL, radioterapia prévia ou IU prévia, massas pélvicas ou problemas neurológicos que justifiquem as mudanças miccionais ou passado de cirurgia radical na região pélvica. Didaticamente, podemos dividir os pacientes em Bexiga Hiperativa (BH) ou com Perda de Urina aos Esforços. Como mencionado anteriormente, a musculatura do assoalho pélvico aumenta a pressão no esfíncter uretral, ajudando na retenção urinária, conseqüentemente, é recomendado que o paciente realize fisioterapia que fortaleça essa musculatura. A fisioterapia e retreinamento vesical é indicada para todas as pacientes, infelizmente, algumas não progridem como o desejado, sendo necessário tratamento mais específico, que variam principalmente pela classificação da IU. Deve-se recomendar a todas as pacientes emagrecer e reduzir a ingestão de cafeína.

Pacientes com IU por Bexiga Hiperativa devem ser tratados de forma clínica com anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina, solifenacina e dalifenacina) ou agonista adrenérgico (mirabregona) ou estrogênio tópico associado ao combate dos fatores de risco. O tratamento de primeira escolha consiste na união de terapia medicamentosa e não-medicamentosa, por exemplo, exercícios de Kegel para fortalecimento da musculatura, mudança de hábitos que contribuem com a IU como ingestão excessiva de líquidos, cafeína e diuréticos, além disso é recomendado fisioterapia e treinamento vesical, que consiste em, ao deparar-se com a urgência, concentrar em contrair o assoalho pélvico e somente depois ir ao banheiro adotando horários fixos de micção almejando 2 a 4 horas sem urinar. Pode-se associar os tratamentos anteriores com aplicação de toxina botulínica na bexiga, eletroestimulação ou acupuntura.

Em pacientes com incontinência de esforço que não melhoraram com fisioterapia é indicado tratamento cirúrgico, o qual pode seguir diferentes técnicas, destacando-se a técnica de Slings realizada por via transobturatória. Ressalta-se que pacientes com VLPP menor que 60 cmH₂O pouco beneficiam-se de fisioterapia, sendo mais indicado o tratamento cirúrgico ou injeção de agentes de preenchimento na uretral proximal, essa técnica é principalmente recomendada em pacientes com defeito esfíncteriano e uretra rígida.

REFERÊNCIAS

Nygaard I, Barber MD, Burio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorder in US women. JAMA. 2008;300(11): 1311-6.

PASSOS, EP. Rotinas em Ginecologia 7 ed. Artmed, 2017

HOFFMAN, Barbara L. et al. Ginecologia de WILLIAMS. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2015.

MAGALHÃES, M. L. C. et al. Ginecologia Baseada em Problemas. 1 ed. Fortaleza. EduUnichristus. 2011.

GUERRA, A.; CASTRO, M. G.; HENRIQUES, A. Sociedade Portuguesa de Ginecologia: Consenso Nacional Sobre Uroginecologia. 2018.

GOMES, C. M.; HISANO, M. Anatomia e fisiologia da micção. Zerati Filho M, Nardoza Júnior A, Reis RB. Urologia fundamental, editores. São Paulo (SP): Planmark, p. 29-35, 2010.



"É do conhecimento das condições
autênticas de nossa vida que é
preciso tirar a força de viver e
razões para agir"

Simone de Beauvoir

14

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Larissa Menezes Silva, José
Elias Soares da Rocha

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO (ITU)

As infecções do trato urinário (ITU) representam um problema saúde pública, sendo caracterizada pela presença de microrganismos patógenos em qualquer estrutura componente do trato urinário como a uretra, próstata, bexiga ou rins. É uma das infecções bacterianas mais comuns, afetando mais de 150 milhões de pessoas a cada ano. Ambos os sexos podem ser infectados, porém a ITU apresenta maior incidência nas mulheres, sendo estimado que 50% das mulheres serão acometidas ao longo da vida

Algumas condições especiais, como o diabetes Mellitus e a gravidez, se revestem de condições propícias para tal acometimento, sendo, portanto, a ITU considerada como o segundo tipo de doença mais comum na gestação, ficando atrás apenas da anemia e entre as infecções é a mais comum durante esse período da reprodução. É estimado que 5 a 10% das gestantes desenvolvem algum tipo de ITU, sendo responsável por 5% das internações hospitalares.

Em condições normais o trato urinário, do ponto de vista bacteriológico, é estéril, entretanto sendo vagina um reservatório potencial para a infecção de bactérias pela sua microbiota (reservatório esse suprido por patógenos oriundos do ânus), que, com mínimas alterações, interferem nos *Lactobacillus spp* protetores. Portanto se torna um local propício para o desenvolvimento de possíveis infecções do trato urinário, principalmente pelas características anatômicas que influenciam essa colonização como o menor tamanho da uretra feminina que propicia a ascensão de uropatógenos até a bexiga e/ou rins, bem como, a menor distância do ânus ao meato uretral possibilita a colonização microbiana do trato urinário.

O mecanismo pelo qual as bactérias chegam até o trato urinário é através da via ascendente, podendo causar infecção envolvendo o trato urinário inferior (uretra e bexiga urinária) ou os rins, cenário que corresponde à pielonefrite. É importante salientar que os microrganismos que podem causar infecções em mulheres grávidas são semelhantes àqueles da população não grávida.

A *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) é o mais comum dos patógenos causadores da ITU, sendo responsável por 70% a 80% dessas infecções na gestação. Outras bactérias Gram negativas como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Enterobacter*, além de bactérias Gram positivas com uma menor frequência representada por *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* e *Estafilococos coagulase negativo*, também podem estar envolvidos com a colonização do trato urinário da grávida. Também têm sido descritas infecções por outros microrganismos, incluindo *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacilli* e *Chlamydia trachomatis*.

A ITU apresenta duas classificações, a complicada e a não complicada. A não complicada corresponde aquela que acomete mulheres não grávidas e na ausência de anomalias estruturais ou funcionais do trato urinário. Por sua vez, a complicada é aquela que ocorre na vigência de “diabetes, gravidez, falência renal, obstrução do trato urinário, presença de sonda vesical de demora ou nefrostomia, procedimento ou instrumentação cirúrgica recente no trato urinário, disfunções anatômicas ou funcionais, imunossupressão e transplante renal”.

A flora do trato gastrointestinal coloniza a área periuretral com UPEC, que percorre a uretra por um mecanismo não determinado até a atingir a bexiga. Na bexiga a UPEC se liga as células epiteliais superficiais (facetas) através do pili tipo 1 até ser internalizada. Em contrapartida, as células epiteliais da bexiga realizam a expulsão ativa da UPEC internalizada. Além disso, as UPEC são capazes de neutralizar o lisossomo pela mucolipina TRP canal 3.

A UPEC pode adentrar no citoplasma das células epiteliais de bexiga ao desenvolver massas clonais semelhantes ao biofilme, as chamadas comunidades bacterianas intracelulares (IBCs). A resposta do hospedeiro é esfoliar as células da faceta, liberando IBCs na urina na tentativa de retirar do corpo milhares de bactérias. Em 16-24 horas as UPEC residuais se modificam morfológicamente, tornando-se resistentes aos neutrófilos e escapam dos IBCs.

Esse processo transforma as células epiteliais da bexiga em células novas, também chamadas de virgens. Nessa transformação, células ainda imaturas são infectadas, posteriormente formando reservatórios intracelulares quiescentes, dificultando a atividade imunológica e se tornando resistente ao tratamento com antibiótico.

O IBC é formado no citoplasma, mas ainda não é conhecido o mecanismo em que a UPEC adentra no citoplasma, sendo que deveria ser internalizada pelo vacúolo inicial. Esse ambiente citoplasmático é muito diferente do lúmen da bexiga, que é pobre em nutrientes.

Para a patogênese, várias vias metabólicas são necessárias em nichos e em momentos definidos durante a infecção, entre elas o transporte de ácido siálico, gliconeogênese, ciclo do ácido tricarboxílico, absorção de ferro e metabolismo de etanolamina, de fosfato e de aminoácidos.

Apesar de ser gram-negativa, a UPEC não codifica um sistema de secreção do tipo III que fornece fatores de virulência. A cistite recorrente é o reaparecimento dessas UPEC persistentes, por uma resposta a sinais ainda indefinidos. Pouco se sabe sobre a patogênese molecular da infecção no rim. Pois em modelos tradicionais de camundongos, a infecção renal grave é incomum. A genética parece desempenhar um papel na suscetibilidade do hospedeiro a pielonefrite aguda.

A chegada do patógeno na bexiga, após subir a uretra, desencadeia uma resposta inflamatória estimulada pelos lipopolissacarídeo (LPS) dependente de TLR4 das células epiteliais do órgão. Através dos leucócitos residentes, culmina na ativação da via NF-kB, expressando citocinas inflamatórias e quimioatrativos neutrófilos. Isso gera influxo de neutrófilos no tecido e no lúmen da bexiga – uma marca diagnóstica de ITU. A ITU do trato superior pode gerar uma resposta mais elaborada, mas é um mecanismo que ainda não está totalmente descoberto.

A literatura descreve inúmeros fatores de risco para essa patologia, entre eles a pré-menopausa, uso de espermicida, diabetes, bexiga neurogênica, lesão da medula espinal, gravidez, hipertrofia prostática ou manipulação do trato urinário, incluindo cateter em mais de 30 dias, suscetibilidade genética, uso de antimicrobianos de amplo espectro, gravidez, litíase renal (IMAGEM 1) e hidronefrose (IMAGEM 2 e 3). Esta propicia estase no sistema pielocalicial, aumentando o risco de ITU.

A introdução de um cateter urinário por si só já desencadeia um processo inflamatório na bexiga. Associado a isso, o uso prolongado de cateter urinário favorece o estabelecimento de um biofilme no cateter, que torna a bactéria resistente a defesa do hospedeiro e do antibiótico. Aumentando o tempo de internação hospitalar, morbidade e mortalidade.

Na gravidez é considerada a infecção bacteriana mais comum com aumento dos riscos de morbidade e mortalidade materna e perinatal. Nas primeiras sete semanas de gestação, os ureteres começam a dilatar devido ao relaxamento muscular mediado pela progesterona. Entre 22-26 semanas, a compressão mecânica do volume uterino aumentado agrava a hidronefrose na gravidez.

O aumento do volume de plasma na gravidez leva a diminuição da concentração de urina e aumento de volume da bexiga. Esses fatores combinados levam a estase urinária. Além disso, a glicosúria e a aminoacidúria induzidas pela gravidez, promovem o aumento do crescimento bacteriano.

A forma mais comum de ITU é a cistite – ITU não complicada na bexiga de indivíduos saudáveis. É menos comum e está associada a uma anormalidade estrutural ou funcional, como obstrução urinária, doença

neurológica, imunossupressão, disfunção renal ou cateterismo e mulheres durante a gravidez.

A pielonefrite um processo infeccioso/inflamatório que acomete os rins, é a ITU complicada mais comum que poderá culminar em abscesso renal, associada a cateter ou recorrente. ¹ A pielonefrite se desenvolve a partir da ascensão de patógenos para os rins através dos ureteres. Pode ser causada também por disseminação de bacteremia nos rins e de bactérias pelos vasos linfáticos.

O diagnóstico da pielonefrite aguda tem como base manifestações clínicas que são características. A paciente refere dor em flanco uni ou bilateral, sensibilidade no ângulo costovertebral que é exacerbada por ocasião do exame físico à punho percussão dessa região, em que a paciente refere dor muito intensa – sinal clínico conhecido com Giordano positivo – refere ainda calafrio, febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), anorexia, náuseas, vômitos.

Alguns pacientes com ITU aguda complicada não apresentam sintomas claros localizados no trato urinário. A piúria está presente na maioria dos pacientes com ITU. As complicações mais comuns da ITU aguda são: a bacteremia, sepse, disfunção de múltiplos sistemas e órgãos, choque e falência renal.

Existe a possibilidade de ocorrer bacteremia com choque séptico, gerando aumento de fragilidade capilar, edema pulmonar e síndrome de angústia respiratória do adulto. Um aspecto relevante nesse quadro infeccioso durante a gestação é a liberação de endotoxinas bacterianas que, associada a hipertermia materna, pode desencadear o trabalho de parto pré-termo com grande repercussão na saúde do recém-nascido.

Exames subsidiários corroboram com o diagnóstico clínico. Os mais utilizados são o leucograma que se comporta como nas demais infecções bacterianas apresentando leucocitose com desvio à esquerda. O sumário de urina mostra a presença de grande quantidade de leucócitos e numerosas bactérias. A hemocultura é importante nos casos de suspeição de bacteremia. A proteína C reativa tem sido atribuída a capacidade de diferenciar o quadro de pielonefrite (reativa $> 90\%$), enquanto na cistite apenas em 5% dos casos.

Infecção do trato urinário recorrente (ITUR) é quando ocorrem em média 2-3 episódios subsequentes de ITU no ano seguinte a um episódio

inicial. Cerca de 20-30% das mulheres com cistite agudam desenvolvem ITU recorrente. Isso pode ocorrer por uma reinoculação da uretra com a flora do trato gastrointestinal ou do ressurgimento de um reservatório epitelial da bexiga.

Uma definição clínica comumente aceita de ITU de repetição é a de ≥ 3 episódios de ITU em 12 meses ou ≥ 2 episódios de ITU em 6 meses. Ou ≥ 3 episódios de ITU sintomáticas e com diagnóstico médico nos 12 meses anteriores, com demonstração de resolução antes do diagnóstico da infecção subsequente. A recidiva é definida como uma ITU recorrente após a terapia, resultante da persistência do isolado pré-terapia, geralmente ocorrendo ≤ 2 semanas após o tratamento inicial. A reinfecção é definida como uma ITU recorrente causada por um patógeno diferente daquele que causa a infecção original, geralmente ocorrendo > 2 semanas após o tratamento inicial.

Na vigência de sintomas para Infecção do Trato Urinário deve ser solicitado sumário de urina – por exame microscópico ou por tira reagente – e cultura de urina com antibiograma para confirmação do diagnóstico da patologia. No exame microscópico a piúria é identificada com ≥ 8 leucócitos/ μL de urina não centrifugada, ou seja, 2 a 5 leucócitos por campo de grande aumento no sedimento centrifugado. Se houver bactérias na ausência de piúria, principalmente se várias cepas são identificadas, provavelmente ocorreu contaminação durante a coleta. Em testes com tira reagente, se houver positividade para nitrito em amostra de urina fresca é muito específico para ITU, porém a sensibilidade é baixa.

Exames de imagem não mostraram benefícios em pacientes com ITU não complicada, além de trazerem um custo financeiro a paciente e/ou ao sistema de saúde. Esses exames são reservados a pacientes gravemente enfermos, com sintomas clínicos persistentes apesar de 48 a 72 horas de terapia antimicrobiana apropriada ou com suspeita de obstrução do trato urinário ou com recorrência dos sintomas. Entretanto, a Ultrassonografia (IMAGEM 1 a 3) é o exame que melhor auxilia a identificação de fatores de risco para ITU, como a litíase biliar e a hidronefrose, pela sua acurácia e pelo baixo custo de execução.

A Tomografia Computadorizada (TC) do Abdome e da Pelve (com e sem contraste) é o exame de escolha na detecção de evidências anatômicas

e fisiológicas associadas a ITU aguda complicada. A Ultrassonografia Renal é indicada em pacientes que não podem ser expostos ao contraste. A Ressonância Magnética não apresenta vantagem em relação a TC.

Existem vários diagnósticos diferenciais para ITU nas mulheres, os principais são vaginites, uretrite, síndrome da bexiga dolorosa e doença inflamatória pélvica (DIP). A vaginite é diagnosticada quando a disúria vem acompanhada de corrimento vaginal, prurido e dispareunia. A uretrite é a disúria associada a piúria sem bacteriúria. A síndrome da bexiga dolorosa se dá pela vigência de disúria sem evidência de infecção. A DIP é a dor pélvica ou no abdome inferior associada a febre.

A bacteriúria assintomática é a ausência de manifestações clínicas em pacientes com cultura de urina positiva para ITU (>100.000 unidades formadoras de colônias por mL). Nesses casos, a piúria não necessariamente estará presente. Por ser assintomática, essa patologia é descoberta na triagem dos pacientes de alto risco ou com cultura de urina feita por outras razões. Essa triagem é feita em pacientes com risco de complicações se a bacteriúria não for tratada, como gestantes entre 12 e 16 semanas ou na primeira consulta pré-natal, pacientes que foram submetidos a transplante de rim nos últimos 6 meses e crianças com Refluxo Vesicouretral grave.

O tratamento de escolha para cistite aguda na ITU é a Fosfomicina 3g (1 sachê) dissolvido em água dose única via oral – é fácil de ser utilizado, bem tolerado, menor risco de resistência de antibióticos e resolve 90% das cistites, porém não é disponibilizado pelo SUS. Outras escolhas são a Nitrofurantoína 100mg de 6 em 6 horas por 5 dias, mas deve ser evitada em suspeita de pielonefrite e se a depuração da creatinina for menor que 30mL/minuto, a Sulfametoxazol + Trimetoprima 160/800mg de 12 em 12 horas por 3 dias e a Pivemicilina 400mg de 8 em 8 horas por 3 a 5 dias.

As fluorquinolonas não são mais recomendadas como primeira linha das ITUs simples, para não gerar resistência bacteriana comprometendo o tratamento das ITUs complicadas. Betalactâmicos não são recomendados para o tratamento de ITUs porque a eficácia é limitada. Nos casos de Pielonefrite aguda a escolha medicamentosa é do Ciprofloxacino 500mg de 12 em 12 horas por 7 dias em regime ambulatorial ou hospitalar.

Em ITURs deve ser tentando primeiramente medidas comportamentais, buscando identificar fatores de risco e comportamentos da paciente que levem ao quadro. A paciente deve ser orientada sobre ingestão de líquidos, comportamentos no ato sexual, como micção antes e depois do coito, contracepção alternativa, correção da flora intestinal, uso de roupa íntima de algodão, evitar roupas apertadas e umidade na região vaginal.

As mulheres na pós-menopausa demonstraram redução de ITURs após terapia estrogênica por via vaginal, pois o uso de estrógenos estimula a proliferação de lactobacilos, reduzindo o pH e evitando a colonização da vagina por uropatógenos. A reposição estrogênica por via oral não mostrou a mesma eficácia. A imunoprofilaxia tem mostrado ser uma ótima alternativa profilática não antimicrobiana, estimulando o sistema imunológico da mucosa vaginal a reagir aos uropatógenos.

A escolha dos antibióticos para ITUR deve ser feita após o resultado do antibiograma, seguindo padrões de resistência da comunidade, efeitos adversos e custo para boa adesão. Existem três métodos para esse tratamento, a profilaxia contínua, a pós-coito e o autotratamento intermitente. A profilaxia contínua é feita com Nitrofurantoína de 50 a 100 mg ou Fosfomicina 1 sachê, ambas ao deitar a cada 10 dias por 6 a 12 meses. A profilaxia pós-coito é realizar a antibioticoprofilaxia após a relação sexual, reduzindo os efeitos colaterais. O autotratamento deve ser empregado em pacientes bem orientados pelo profissional médico que a acompanha, ao identificar os sintomas da infecção elas devem iniciar o tratamento empírico, se os sintomas persistirem após 48 horas deve ser procurado o médico responsável.

Atualmente vários estudos clínicos estão sendo realizados sobre o suco de cranberry ou suplementos de cranberry na redução da ocorrência de ITU de repetição ou não em mulheres. Pesquisas in vitro mostraram que compostos derivados de cranberry como por exemplo, polifenólicos e proantocianidinas do tipo A, podem interferir na adesão de bactérias às células epiteliais do trato urinário, atenuando o reservatório de uropatógenos no trato gastrointestinal, suprimindo a cascata inflamatória como consequência. Não está claro se os achados podem ser generalizados para mulheres saudáveis em risco de uma ITU não complicada, por isso os dados sobre cranberry e ITU permanecem mistos.

Imagem 1

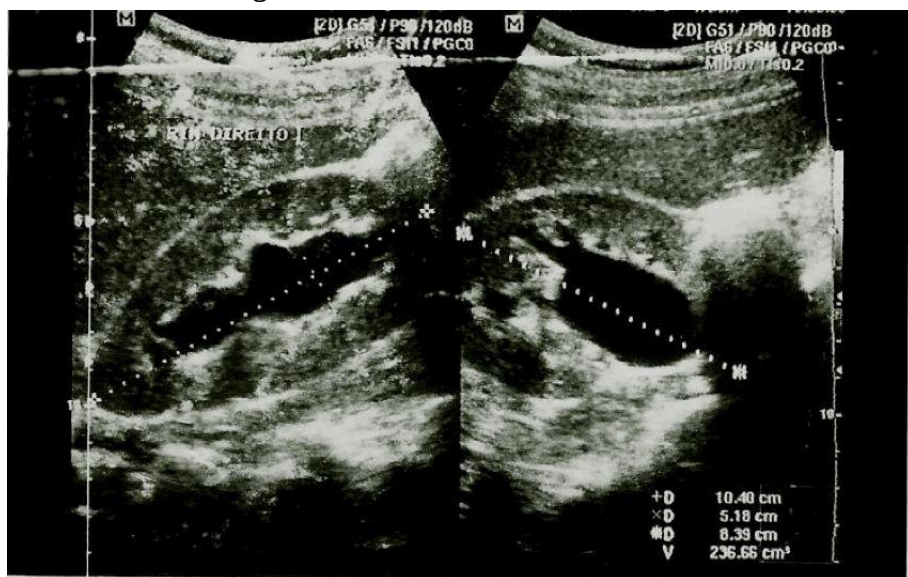
Ultrassonografia evidenciando litíase renal



Fonte: Imagem cedida pelo autor José Elias Soares da Rocha

Imagem 2

Ultrassonografia evidenciando hidronefrose moderada



Fonte: Imagem cedida pelo autor José Elias Soares da Rocha

Imagem 3

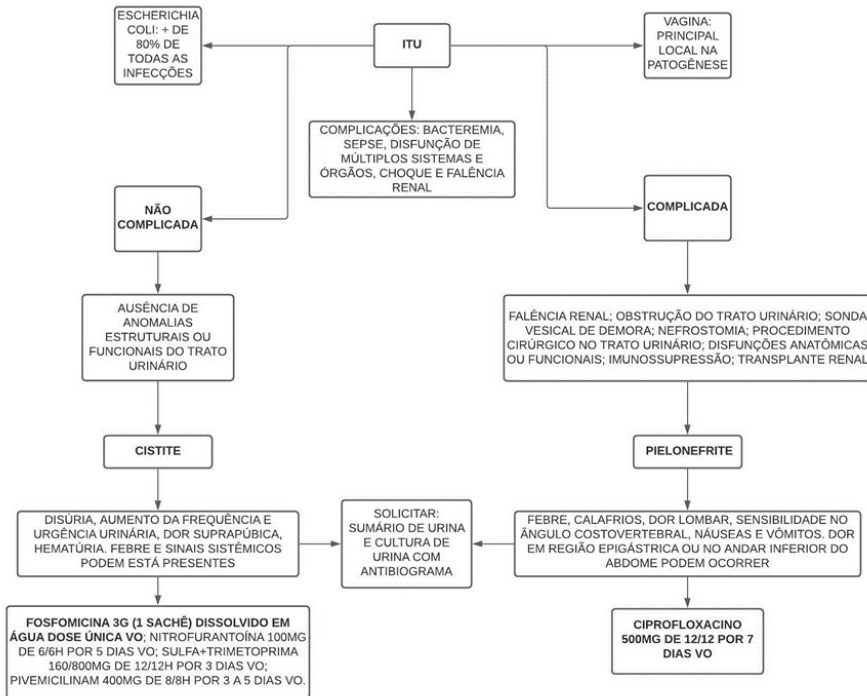
Ultrassonografia evidenciando hidronefrose moderada



Fonte: Imagem cedida pelo autor José Elias Soares da Rocha

Fluxograma 1

Infecções do trato urinário



Fonte: Processamento do autor

REFERÊNCIAS

AGGER, W. A.; SIDDIQUI, D.; LOVRICH, S. D., et al. Epidemiologic factors and urogenital infections associated with preterm birth in a midwestern U. S. population. **Obstet Gynecol.** v. 124, n. 5, p. 969-977, 2014.

BEREK, J. S.; Berek & Novak. **Tratado de ginecologia.** 15. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014.

FU, Z.; LISKA, D.; TALAN, D., et al. Cranberry reduz o risco de recorrência de infecção do trato urinário em mulheres saudáveis: uma revisão sistemática e meta-análise, **The Journal of Nutrition.** v. 147, n. 12, p. 2282-2288, Ed. 12, dec. 2017.

GIRAO, M. J. B. C; LIMA, G.R. de; BARACT, E.D. **Ginecologia**. São Paulo: Editora Manole, 2009.

Guideline *European Association of Urology*, 2017.

GLASER, A. P.; SCHAEFFER, A. J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. **Urol Clin N Am**. v. 42, p. 547-560, 2015.

GUPTA, K.; GRIGORYAN, L.; TRAUTNER, B. Infecção do trato urinário. **Annals of Internal Medicine**, v. 167, n. 7, 3 out. 2017.

JUNG, C.; BRUBAKER, L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. **Climacteric**. v. 22, n. 3, p. 242-249, 9 jan. 2019.

KEHINDE, A., et al. Urinary pathogens and susceptibility patterns of urinary tract infections among antenatal clinic attendees in Ibadan Nigeria. **J Obstet Gynecol Res**. v. 38, n. 280, 2012

KEHINDE, A.; ADEDAPO, K.; AIMAKHU, C., et al. Patógenos urinários e padrões de suscetibilidade a drogas de infecções do trato urinário entre participantes de clínicas pré-natais em Ibadan, Nigéria. **J Obstet Gynaecol Res**. v. 38, n. 1, p. 280-284, jan. de 2012.

MCLELLAN, L. K.; HUNSTAD, D. A. Infecção do trato urinário: patogênese e perspectiva. **Trends Mol Med**. v. 22, n. 11, p. 946-957, 2016.

SCHAEFFER, A. J.; SCHAEFFER, E. M. **Infections of the urinary tract**. 10. ed. Philadelphia: Saunders, na imprint of Elsevier Inc, 2012.

STAPLETON, A. E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. **Microbiol Spectr**. v. 4, n. 6, 23 dec. 2016.

SZWEDA, H.; JÓZWIK, M. Urinary tract infections during pregnancy na updated overview. **Developmental Period Medicine**. 2016.

ZHANEL, G. G; HISANAGA, T. L.; LAING, N. M., et al. Antibiotic resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). **Int J Antimicrob Agents**. v. 27, n. 6, p. 468-475, 2006.

ZILBERBERG, M. D., SHORR, A. F. Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States, 2000-2009. **Infect Control Hosp Epidemiol**. v. 34, n. 9, p. 940-946, set. 2013.



"Se você tem conhecimento, deixe
os outros acenderem suas velas
nele."

Margareth Fuller

15

PROPEDÊUTICA MAMÁRIA

Lis dos Reis dos Santos,
Mário Gustavo de Aranda
Pacheco, Helena Barreto
Maia Gomes Cavalcanti

1. PROPEDÊUTICA MAMÁRIA

1.1 INTRODUÇÃO

As glândulas mamárias são projeções hemisféricas anteriores dos músculos peitoral e serrátil anterior, que surgem a partir das cristas mamárias, na 4ª semana de gestação. As cristas mamárias são um par de espessamentos epidérmicos que se estendem no espaço compreendido entre a axila e a região inguinal. Nos seres humanos, essas cristas regredem, exceto no sítio em que se localizarão as mamas.

A partir da 7ª semana, a crista origina brotos mamários, que crescem da epiderme ao mesênquima subjacente e se ramificam em ductos lactíferos. Esses ductos abrem-se numa depressão epidérmica (a fosseta mamária), a qual, ao nascimento, eleva-se sobre a pele e torna-se a papila mamária ou mamilo. Caso a elevação não aconteça, ocorrerá o chamado mamilo invertido.

Os ductos lactíferos e as glândulas mamárias mantêm-se subdesenvolvidos até à puberdade, quando sob a ação dos estrógenos e progesterona, a mama começa a crescer. Ao redor de cada papila mamária existe uma área circular de aspecto áspero (por conter glândulas sebáceas), denominada aréola.

A mama é delimitada superiormente pela segunda ou terceira costela; inferiormente pela prega inframamária ou 6ª costela; lateralmente pela linha axilar média e medialmente pela borda lateral do esterno. Posteriormente, as mamas estão conectadas à fáscia profunda dos músculos peitoral maior e estão ligadas à pele por meio traves fibrosas, os chamados ligamentos suspensórios de Cooper.

1.2 ANAMNESE E EXAME FÍSICO

O exame clínico em Mastologia é composto por: anamnese, inspeção estática e dinâmica, palpação, expressão papilar e exame dos linfonodos axilares e supraclaviculares. A anamnese deve conter os antecedentes pessoais e familiares do paciente, idade da menarca e da menopausa, paridade, idade da primeira gestação, lactação, exposição a hormônios e radiação ionizante, uso de medicamento, intervenções cirúrgicas e traumatismos prévios.

A dor mamária, a secreção papilar e a presença de nódulos são os principais sinais de mastopatias.

A dor mamária, também chamada mastalgia, caracteriza-se por ser, na maioria das vezes, cíclica e é comum em pacientes pré-menopausadas durante o período pré-menstrual e em pacientes pós-menopausadas que fazem terapia de reposição hormonal. Ademais, pode ser indicativo de doenças benignas como: ingurgitamento da lactação, mastite puerperal e alterações funcionais benignas da mama, entre outros.

Em relação à secreção papilar, é necessário investigar se é espontânea, recorrente ou intermitente; se é uni ou bilateral e uni ou mult ductal. Além disso, deve-se caracterizar a descarga quanto à coloração: sanguinolento, multicolorido ou transparente tipo água de rocha. Secreções

espontâneas, unilaterais, uniductais e sanguinolentas ou em água de rocha apresentam elevada probabilidade de se tratar de câncer de mama.

Os nódulos devem ser avaliados quanto à localização - uni ou bilateral -, quanto ao crescimento - rápido, progressivo, estacionário -, alterações do nódulo durante o ciclo menstrual, consistência, mobilidade e sensibilidade.

A inspeção estática é realizada com a paciente sentada com os membros superiores dispostos lateralmente ao corpo. Analisa-se a simetria das mamas e das aréolas e se há presença de retrações ou abaulamentos. Na inspeção dinâmica, a mulher deve elevar os braços acima da cabeça, caracterizando a manobra de Auchincloss, que torna evidentes possíveis retrações e assimetrias.

A palpação da axila é feita com a paciente sentada, com os braços relaxados, assim como a palpação das fossas supraclaviculares. Na palpação da mama, a paciente deve estar deitada com as mãos debaixo da nuca para estender a mama sobre as costelas. O examinador deve usar as polpas dos dedos indicador, médio e anelar, realizando movimentos circulares em sentido horário - técnica de Velpeau, ou pelo dedilhamento simulando o tocar do piano - técnica de Bloodgood. Por fim, a expressão mamilar deve ser feita com uma leve compressão da papila e da aréola, a fim de estimular apenas a descarga espontânea.

1.3 EXAME DE IMAGEM E CLASSIFICAÇÃO BI-RADS

Os exames de imagem da mama têm como objetivo descrever os achados que acompanham as mastopatias, como assimetrias, massas, distorções de arquitetura e calcificações. Os laudos das mamografias, ultrassonografias e ressonâncias magnéticas de mama são padronizados a partir da classificação *Breast Image Reporting and Data System* (BI-RADS), desenvolvida pelo *American College of Radiology*, e são reconhecidos 6 níveis de classificação:

Quadro 1

Níveis de classificação dos achados de imagem da mama

BI-RADS 0	incompleto; necessidade de mais imagens para avaliação e/ou mamografias anteriores para comparação.
BI-RADS 1	negativo; não houve achados significativos. A paciente deve retornar para exames de rotina.
BI-RADS 2	achado benigno; dentre eles: lipoma, fibroadenoma, hamartoma. A paciente deve retornar para exame de rotina.
BI-RADS 3	provavelmente benigno; com risco de malignidade inferior a 2%. A paciente deve realizar o seguimento da lesão em 6, 12 e 24 meses.
BI-RADS 4	suspeita de anormalidade; com probabilidade intermediária de câncer entre 3% e 94%. Deve ser considerada a realização da biópsia.
BI-RADS 5	altamente sugestivo de malignidade; com probabilidade de malignidade superior a 95%. As lesões devem ser submetidas à biópsia.
BI-RADS 6	malignidade conhecida comprovada por biópsia.

Fonte: Adaptado de FEBRASGO 2019.

2. DOENÇAS BENIGNAS DA MAMA

2.1 MASTALGIA

A mastalgia – uma das principais queixas nos consultórios de mastologia – é o termo utilizado para referir-se à dor mamária que atinge cerca de 70% das mulheres na menacme. A dor, que varia de leve à forte, pode interferir na qualidade de vida emocional, social e profissional da mulher. A incidência da dor mamária é majoritária entre 20 e 40 anos de vida, sendo mais comum no início da gravidez e menor no pós-menopausa.

As origens da mastalgia ainda não são totalmente esclarecidas, mas alguns fatores devem ser considerados e com o intuito de melhor compreendê-

los. A dor mamária pode ser classificada em verdadeira (cíclica ou acíclica) e referida (extramamária).

A mastalgia cíclica (ou mastodinia) está relacionada ao ciclo menstrual, mais precisamente à fase lútea e, normalmente, é bilateral, difusa e mal localizada (EREN, 2016). Pacientes com dor mamária tendem a classificá-la em intensidade maior que 3,5 na Escala analógica Visual (EVA). O estradiol exerce ação vasodilatadora e a progesterona aumenta a permeabilidade vascular, facilitando a passagem de líquido para o espaço intersticial. Associado ainda há um aumento da liberação noturna de prolactina na fase lútea. Essa cascata de ações somadas aumenta o conteúdo de água no estroma mamário e torna a mama mais sensível, dolorida e edemaciada. Ao fim dessa fase, ocorre o início da menstruação e a dor tende a atenuar-se.

A dor mamária acíclica, por sua vez, não varia em concomitância com os hormônios e pode ser unilateral. Essa manifestação pode estar associada a alterações anatômicas internas (como hipertrofia mamária ou ectasia ductal), traumas, infecções ou patologias mamárias (frequentemente, benignas), tais como macrocistos, nódulos grandes, mastites e afins. A dor é descrita como localizada em queimação e podem ser constantes ou intermitentes.

Apesar do frequente medo das pacientes, a mastalgia raramente está associada ao câncer de mama (menos de 2%).

Além das dores de origem mamária, a mastalgia pode ser indicação de uma lesão em órgãos adjacentes, majoritariamente torácicos (pulmões, coração, esôfago), mas também podem ter origem na vesícula biliar. A dor caracteriza-se pela unilateralidade, relação com esforço e associação com outros órgãos.

A história detalhada da dor e o exame físico são o primeiro passo para o diagnóstico da mastalgia. Devem ser considerados o início, a duração, localização, intensidade, fatores desencadeantes, relação com ciclo menstrual, ingestão de medicamentos entre outros. Condições psicológicas também devem ser avaliadas.

No exame físico, além de avaliar cuidadosamente mamas e linfonodos, é fundamental a atenção à parede torácica - para exclusão de mastalgia extramamária -, membros superiores e coluna (cervical e torácica). A presença de sinais flogísticos na pele, nódulos e espessamentos, retração

do mamilo e linfonodomegalias devem receber atenção para descartar doenças da mama.

Os exames físicos, como ultrassonografia e mamografia, podem ser solicitados para rastreamentos de achados positivos para lesões focais, como nódulos, fluxo papilar suspeito. A exclusão de neoplasias, no entanto, é indispensável mesmo em pacientes com dor mamária isolada.

Por fim, exames laboratoriais podem ser solicitados para avaliar níveis de prolactina, em mulheres com suspeita de hiperprolactinemia.

O tratamento não medicamentoso da dor mamária consiste, sobretudo, na tranquilização da paciente, no que diz respeito a neoplasias. Pacientes têm aderido, frequentemente, a técnicas de relaxamento, orientações nutricionais e uso de ervas, como óleo de prímula, vitamina E e óleo de peixe, embora os três últimos não tenham comprovações de sua eficácia.

O tratamento farmacológico preferencial na mastalgia cíclica é o bloqueio hormonal, com inibidores de estrogênios e prolactina. Já o tratamento da mastalgia acíclica e dor extramamária se baseia na identificação da causa e medidas de preveni-la, sendo utilizados por curtos períodos de tempo, os antiinflamatórios e fisioterapia motora.

2.2. FLUXO PAPILAR

Fluxo papilar - ou derrame papilar - é a eliminação espontânea de líquido pela papila mamária fora do período gravídico-puerperal. Trata-se da queixa principal de 3 a 6% das pacientes e estão presentes em 10 a 15% dos casos de doença benigna da mama. São benignos, em sua maioria, no entanto, podem estar relacionados à neoplasia mamária em 15 a 20% dos casos.

Os mecanismos responsáveis por desencadear o derrame papilar podem ser mamários - intraductais ou extraductais - e extramamários, relacionados à produção do leite (FEBRASGO, 2019). O processo intraductal é inerente à parede interna do ducto e ocorre em casos de proliferação epitelial - como hiperplasia, papilomas e adenomas -, de infecções intraductais, como galactoforites, e de neoplasias intraductais com necrose. Nos mecanismos

extraductais, ocorre o rompimento parcial da parede do ducto, o que permite a ocupação do ducto e a exteriorização. São comuns nas infecções e nas neoplasias malignas.

A galactorréia se configura como uma descarga leitosa espontânea fora do ciclo gravídico-puerperal que tem causa extramamária. A principal etiologia é a hiperprolactinemia, que pode ser decorrente da ingestão de fármacos supressores de dopamina ou de agravos como lesões no sistema nervoso central e lesões em parede torácica, dentre outros.

A anamnese e o exame físico detalhados são essenciais para o manejo do fluxo papilar, e a história clínica deve caracterizá-lo como espontâneo ou provocado, e uni ou bilateral. O derrame fisiológico é uma secreção apócrina, geralmente não espontânea, multiductal e de coloração escura, que pode ser provocada pela estimulação excessiva dos mamilos. O derrame anormal pode ser inocente ou suspeito. Fluxos espontâneos, uniductais, aquosos ou sanguinolentos são indicativos suspeitos e, geralmente, estão associados ao papiloma intraductal.

O tratamento do derrame fisiológico, na maioria dos casos, é apenas a orientação da paciente. Os derrames anormais são submetidos à biópsia cirúrgica e caso seja diagnosticado câncer, o tratamento padrão é seguido. A galactorréia que apresenta relação com o uso de medicamentos será tratada com a alteração da administração desses fármacos e caso haja adenoma de hipófise, deve-se avaliar se a conduta será medicamentosa ou cirúrgica.

2.3 NÓDULOS

Os nódulos são tumores localizados na glândula mamária que apresentam um conteúdo cístico ou sólido e podem ser palpáveis ou não ao exame físico. Trata-se de uma das queixas mais comuns e corresponde a 60% das consultas, além de estar presente em até 30% dos casos de câncer de mama. As causas mais recorrentes do aparecimento dos nódulos são os cistos e os fibroadenomas, além do tumor filóide, lipoma, neurinoma e hamartoma.

A maioria dos nódulos sólidos é formada a partir de lesões fibroepiteliais e a fisiopatologia depende do tipo de tumoração. No caso do fibroadenoma, trata-se de uma alteração hormônio-dependente, que se

acentua nos períodos menstrual e gravídico-puerperal e diminui após a menopausa. O diagnóstico é feito a partir do “teste triplo”, que consiste no exame clínico, exame de imagem e punção biópsia, embora haja momentos em que as duas primeiras etapas irão determinar a possibilidade de dispensar a biópsia.

O tratamento dos nódulos benignos deve iniciar com a orientação da paciente acerca da normalidade do aparecimento de nódulos durante o desenvolvimento da mama. Ademais, os nódulos com exame clínico e radiológico sugestivos de benignidade, que não apresentam incômodo clínico e presentes em pacientes com menos de 30 anos de idade, não têm recomendação de biópsia. Enquanto os nódulos com imagem suspeita devem ser submetidos à biópsia percutânea, independentemente da idade da paciente, e o tratamento cirúrgico deve ser determinado a partir do resultado da biópsia.

2.4 TUMORES BENIGNOS

2.4.1 Fibroadenoma

O fibroadenoma é o tumor benigno mais comum e acomete principalmente mulheres entre 20 e 30 anos de idade. Em 50% dos casos, está acompanhado de outras lesões proliferativas e a sua apresentação se deve à resposta exagerada aos estímulos hormonais na mama. São caracterizados pela formação de um tumor único ou múltiplo, bem delimitado, móvel, de crescimento lento e com maior prevalência no quadrante súpero-lateral.

O diagnóstico é realizado a partir da clínica, e pode ser complementado pela ultrassonografia quando o aspecto palpatório não é o característico. O tratamento cirúrgico é recomendado para fibroadenomas que estão em aumento progressivo, e o tratamento conservador é realizado com seguimento com intervalos de 6 meses por 2 anos com ultrassonografia simples.

2.4.2 Papiloma Intraductal

O papiloma intraductal é uma neoplasia epitelial benigna que acomete mais frequentemente pacientes entre 30 e 50 anos de idade. Desenvolve-se no lúmen de ductos subareolares grandes e médios e podem atingir vários centímetros de tamanho, além da possibilidade de conter focos de necrose, de hemorragia e de metaplasia escamosa.

O principal sintoma do papiloma intraductal é o fluxo papilar espontâneo, unilateral, uniductal e hemorrágico; e em casos de ausência de lesão evidente, o papiloma é a causa do derrame em 95% das vezes. Durante o exame é importante realizar a busca pelo “ponto-gatilho”, que consiste na pressão dos pontos cardinais do complexo aréolo-papilar, a fim de identificar o ducto comprometido. O tratamento é a exérese do ducto comprometido - a microductectomia.

2.4.3 Tumor Filoides

O tumor filoides é um tumor fibroepitelial raro que atinge majoritariamente pacientes com mais de 40 anos de idade e representa menos de 1% das neoplasias de mama. O acometimento unilateral é mais comum e o tumor começa no estroma - fora dos ductos e lóbulos. O tumor se apresenta como uma lesão palpável, indolor e de crescimento rápido, o que permite o aparecimento de abaulamentos, retração mamilar e ulcerações.

O diagnóstico é clínico e na ultrassonografia é perceptível o sinal do anel, que consiste em um padrão com o centro elástico e a borda inelástica. O tratamento cirúrgico consiste na excisão local da lesão e para reduzir a taxa de recorrência é feita também a retirada de 1 a 2 cm de tecido peritumoral.

Atenção especial deve ser dada na análise histopatológica, visto que este tipo de tumor pode apresentar uma variante maligna.

2.4.4 Hamartoma

O hamartoma - ou fibroadenolipoma - é uma massa benigna que apresenta tecido mamário normal distribuído de maneira desorganizada. Trata-se de um tumor raro e que acomete mulheres de 40 a 55 anos de idade.

Os componentes gorduroso e fibroglandular formam uma área de tecido mamário normal encapsulado, denominada de *breast in a breast*. O diagnóstico é feito a partir da mamografia, que mostra nódulos bem delimitados envoltos por um halo radiotransparente. O tratamento consiste na remoção cirúrgica da lesão e não há indícios de recorrência.

2.4.5 Cistos

Os cistos mamários são estruturas redondas ou ovóides com conteúdo líquido, que atingem, mais comumente, mulheres de 35 a 50 anos. Apresentam-se como nódulos móveis, amolecidos ou fibroblásticos à palpação e, às vezes, dolorosos. A formação dos cistos se dá pela ação de esteróides que ativam o estroma dos ductos. Esses ao produzirem colágeno e fibrose continuamente são obstruídos gerando microcistos e, posteriormente, macrocistos. Durante o período de amamentação podem ser formados cistos de conteúdo lácteo (galactocele).

O diagnóstico é realizado por meio da ultrassonografia. Os cistos não-palpáveis -detectados apenas por exame de imagem- devem ser desconsiderados no laudo final. A USG permite distinguir os cistos complicados (com conteúdo espesso ou com pontos ecogênicos em suspensão) de cistos complexos (com septações ou vegetações intracísticas). Cistos dolorosos, complicados ou com septações têm indicação de aspiração por agulha fina, método que é não apenas diagnóstico, mas também terapêutico. Cistos simples (coloração amarelada, esverdeada ou escura) podem ser descartados, caso a paciente não demande exame citológico. A exérese cirúrgica pode ser indicada na presença de recidivas e é indispensável, quando o conteúdo intracístico for sanguinolento ou quando houver massa palpável e densidade mamográfica após punção do líquido.

2.5. MASTITE

Mastite é o nome dado para designar inflamações da mama, sejam elas de caráter infeccioso ou não. A inflamação de mama mais comum é a mastite lactacional ou puerperal, durante o período de aleitamento (ZUGAIB,

2016). As mastites são mais frequentes em mulheres entre 18 e 50 anos e podem ser de natureza aguda ou crônica.

A mastite tem origem na Metaplasia escamosa do epitélio dos ductos lactíferos que proporciona uma queratinização e obstrução deles. Como resultado, há o acúmulo de secreção em volta dos ductos e, posterior, rompimento do epitélio adjacente, permitindo a invasão bacteriana que gera a mastite.

Conforme a Sociedade Brasileira de Mastologia (2017), a mastite pode ser classificada em agudas e crônicas. O Tratado de ginecologia da FEBRASGO (2019) afirma que a mastite puerperal é a principal representante da inflamação aguda, durando menos de 30 dias. Com a amamentação, ocorrem fissuras nas papilas mamárias, sobretudo em primigestas, o que permite a entrada de microorganismos. A retenção do leite e a má higiene das aréolas e papilas aumentam a possibilidade de inflamação.

Microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e espécies de *Streptococcus*, bem como bactérias do tipo *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus Mirabillis* são os principais patógenos causadores da mastite.

Localmente, a mastite lactacional apresenta-se por meio de edema, eritema, abscessos multiloculados com grande quantidade de pus, enrijecimento, hiperemia, dor, acometendo, majoritariamente, o quadrante superior (que mais produz leite). Sistemáticamente, caracteriza-se por mialgia, cefaléia, letargia, náuseas e febre acima de 38,3° C.

As mastites crônicas podem ser divididas em específicas, inespecíficas e especiais. Elas persistem por mais de 30 dias e podem ser de origem infecciosa ou não. O primeiro caso tem relação com fatores que predisõem a infecção. Nesse sentido, pode estar associada a tabagismo, diabetes, obesidade, histórico de tratamento para tuberculose (reativação do bacilo infeccionando a mama), assim como imunodeficiências (propiciando o ataque de vírus e microbactérias).

A mastite específica é caracterizada por um comprometimento secundário das mamas em relação a outras doenças, tais como lúpus, sarcoidose, tuberculose, viroses, parasitoses ou doenças fúngicas.

A maior representante da inflamação inespecífica é a mastite periductal ou abscesso subareolar, que reincide sobre os ductos subareolares. É associada a condições, como tabagismo, diabetes mellitus e obesidade. Substâncias tóxicas do cigarro geram necrose do tecido ductal, por danos diretos ou hipoxemia, gerando a infecção. Apresenta-se com dor local, derrame papilar esverdeado espesso (podendo ser sanguinolento), nódulos, retração papilar ou fístulas que drenam para o tecido adjacente a aréola.

A mastite granulomatosa é um exemplo da inflamação especial, uma condição rara com alterações granulomatosas ao redor dos lóbulos e ductos mamários, muitas vezes confundida com neoplasias.

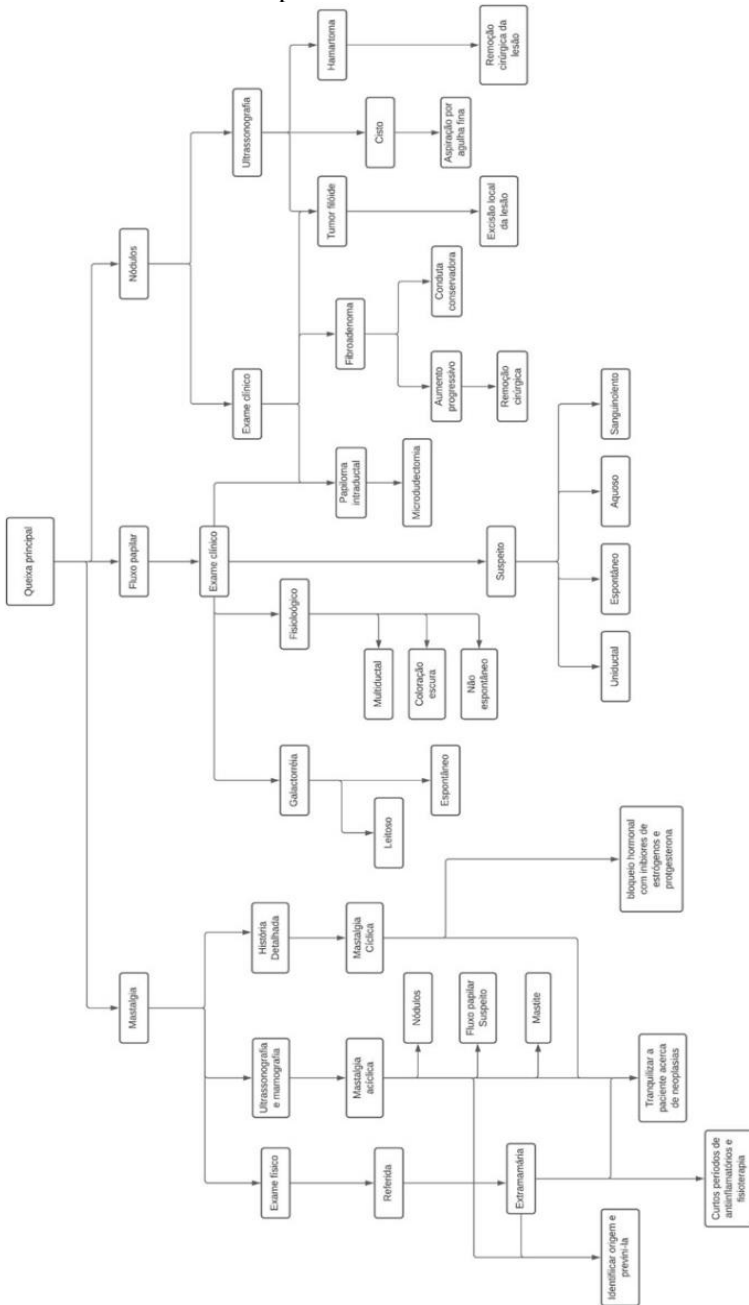
O diagnóstico da mastite é preferencialmente clínico, no entanto, ultrassonografias podem ser úteis na identificação de abscessos, além da cultura de material da mama, com o objetivo de identificar agentes etiológicos.

Algumas formas da infecção podem requerer mamografia para diferenciá-la de neoplasias.

O tratamento está relacionado com sua etiologia e sintomas. No caso da mastite puerperal é indicado que a amamentação seja mantida ou ordenha manual para evitar o ingurgitamento das mamas, além do uso de faixas e sutiãs para sustentação da mama. Para alívio dos sintomas são indicados analgésicos, antiinflamatórios não esteroidais, antitérmicos ou compressas frias. No caso de mastites secundárias a outras doenças, como a tuberculose, por exemplo, o tratamento se dá por meio de tuberculostáticos e acompanhamento do infectologista. Já em casos, como a mastite periductal é indicado o uso de antibióticos e cirurgia para correção de fístulas ou derrames papilares.

Fluxograma 1

Propedêutica Mamária



Fonte: Processamento do autor

REFERÊNCIA

BAGNOLI, Fábio (org.) *et al.* **Mastologia: Do diagnóstico ao tratamento.** Goiânia: Conexão Propaganda e Editora, 2017. 648 p. ISBN 978-85-68764-ePUB.

BRANT, William E.; HELMS, Clyde A. **Fundamentos de Radiologia: diagnóstico por imagens.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

EREN, Tunc. Factors effecting mastalgia. National library of medicine, [s. l.], 29 mar. 2016.

HOFFMAN, Barbara L. *et al.* Ginecologia de WILLIAMS. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2014.

MARTINS, Milton de Arruda (org.) *et al.* Clínica Médica. 2. ed. [S. l.]: Manole, 2015. v. 1. ISBN 9788520429549.

NUNES, Aline Regina; CONDE, Délio Marques; SOUSA, Juarez Antônio de. Mastalgia cíclica: abordagem clínica. Rev Bras Mastologia, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 135-139, 2011.

PORTO, Celmo Celso. Semiologia médica. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

SCHOENWOLF, Gary C. *et al.* Larsen embriologia humana. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SILVA FILHO, Agnaldo Lopes da (org.) *et al.* Tratado de Ginecologia FEBRASGO. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. ISBN 978-85-352-3302-5.

TAHIR, Muhammad T. Benign Disease of the Breast: Diagnosis and Treatment. Nova science publishers, [s. l.], 2016.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. **Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia.** 14. ed. [S. l.: s. n.], 2016.



"A vida me fez de vez em quando
pertencer, como se fosse para me
dar a medida do que eu perco não
me pertencendo. E então eu soube:
pertencer é viver."

CLARICE LISPECTOR

16

DOENÇAS MALIGNAS E BENIGNAS DA MAMA

Bianka Faria Lima
Rafaela de Almeida Lara

DOENÇAS MALIGNAS DA MAMA

1. EPIDEMIOLOGIA

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres, desconsiderando o câncer de pele não melanoma, ele ocupa a primeira posição, sendo o mais frequente no Brasil e também o mais incidente entre as mulheres no mundo. Em 2020 estimou-se 2,3 milhões de novos casos, representando 24,5% dos novos casos de câncer em mulheres.

Os óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar no Brasil, representando 16,19% do total de óbitos por neoplasias. A taxa de mortalidade por câncer de mama mundial, em 2019, foi de 14,23 óbitos/100.000 mulheres, já a taxa brasileira no mesmo período foi de 15,32/100.000 mulheres.

2. FATORES DE RISCO

O câncer de mama não tem apenas uma etiologia, mas há a relação dos fatores envolvidos no aumento do risco para desenvolver a doença. Os principais fatores de risco envolvidos com o desenvolvimento de câncer de mama relacionam-se com idade avançada (> 40 anos), sexo feminino, características reprodutivas, história familiar e pessoal, hábitos de vida e influências ambientais.

As características reprodutivas incluem a menarca precoce (< 11 anos), menopausa tardia (> 55 anos), primeira gestação após os 30 anos e a nuliparidade; já que a doença é estrógeno-dependente. A história familiar inclui um ou mais parentes de primeiro grau com câncer de mama, já a história pessoal está relacionada ao câncer de mama prévio e a terapia de reposição hormonal por mais de dois anos. Os hábitos de vida estão relacionados ao uso crônico de álcool e à obesidade, gordura corporal, gordura abdominal e ganho de peso na idade adulta já que se relacionam ao aumento do nível de estrogênio produzido no tecido adiposo, principalmente no climatério. Entre as influências ambientais pode-se citar a radiação ionizante e os poluentes ambientais.

3. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

Os carcinomas de mama são formados por um grupo de lesões heterogêneas que possuem variadas apresentações clínica e patológica, que são influenciados por fatores genéticos e ambientais. A classificação dos tumores de mama mais utilizada foi a realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo fundamental para a oncologia atual. Os tumores com origem na unidade lobular-ductal terminal correspondem à maioria das neoplasias malignas da mama. Os carcinomas invasores constituem os tumores em que as células tumorais invadem tecidos adjacentes aos ductos mamários e apresentam a capacidade de realizar metástase em locais distantes. Segundo a Sociedade Brasileira de Patologia, os tumores mamários invasivos, em sua maioria, são carcinomas ductais (carcinomas ductais invasivos), que não apresentam padrão citológico ou arquitetural especial.

3.1. Classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde para os carcinomas de mama:

3.1.1. Classificação histológica dos tumores epiteliais da mama

- Carcinoma microinvasivo
- Carcinoma mamário invasor – CDI-SOE, carcinoma tipo misto, carcinoma pleomórfico, carcinoma com células gigantes tipo osteoclasto, carcinoma com elementos coriocarcinomatosos, carcinoma com elementos melanóticos
- Carcinoma lobular invasor – Carcinoma lobular clássico, carcinoma lobular sólido, carcinoma lobular alveolar, carcinoma lobular pleomórfico, carcinoma túbulo-lobular, carcinoma lobular misto
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribriforme invasivo
- Carcinoma com elementos medulares – Carcinoma medular, carcinoma medular atípico, CDI-SOE com elementos medulares
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma com diferenciação em células em anel de sinete
- Carcinoma micropapilar invasivo
- Carcinoma com diferenciação apócrina
- Carcinoma metaplásico sem tipo especial – Carcinoma adenoescamoso de baixo grau, carcinoma metaplásico fibromatose-símile, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células fusiformes, carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal, diferenciação condroide, diferenciação óssea, diferenciação em outros tipos mesenquimais, carcinoma metaplásico misto, carcinoma mioepitelial

3.1.2 Classificação histológica dos tumores epiteliais raros da mama

- Carcinoma com elementos neuroendócrinos – Tumor neuroendócrino bem-diferenciado, carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (carcinoma de pequenas células), carcinoma com diferenciação neuroendócrina
- Carcinoma secretor
- Carcinoma papilar invasivo
- Carcinoma de células acinares
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma oncocítico
- Carcinoma rico em lipídeos
- Carcinoma de células claras rico em glicogênio
- Carcinoma sebáceo
- Tumores tipo glândula salivar/anexos cutâneos

3.1.3 Carcinomas mamários

- Carcinoma ductal infiltrante sem outra especificação (CDI-SOE)

O carcinoma ductal infiltrante sem outra especificação corresponde ao tipo histológico mais comum, seu diagnóstico é feito por método de exclusão, uma vez que quando a lesão não preenche os critérios diagnósticos com achados morfológicos e histológicos para os tipos especiais de carcinoma mamário.

Em sua apresentação macroscópica aparece com as seguintes características:

- Nódulo sólido ou como uma área de condensação no parênquima.
- Coloração acinzentada ou esbranquiçada.
- Geralmente endurecido.
- Lesões com formato espiculado ou circunscrito.

A apresentação histológica pode variar devido a diversidade histológica com proliferação de elementos epiteliais com atipias citológicas relativamente acentuada e com tendência a formar estruturas pseudoglandulares ou semelhantes aos ductos. Podem estar presentes, ou não, microcalcificações. A partir da avaliação histológica, podemos fazer a graduação do CDI em Grau 1 (bem diferenciado), Grau 2 (diferenciação intermediária) e Grau 3 (pouco diferenciado). Essa graduação é importante para que se faça o prognóstico e este depende de vários fatores, dentre eles destacam-se grau histológico, tamanho tumoral, estados dos linfonodos (LNs) regionais, invasão angiolinfática, expressão de receptores de estrogênio (REs) e receptores de progesterona (RPs) e do HER-2.

- Carcinoma ductal infiltrante (CDI)

O CDI é caracterizado por ser composto quase completamente pelas características histológicas do tipo em questão. A seguir serão descritos os tipos especiais de carcinoma ductal infiltrante.

- Carcinoma tubular

Esse carcinoma tem como características ser bem-diferenciado, ter um bom prognóstico, ter pequenos tamanho geralmente (diâmetro médio de 1 cm) e se, tiver comprometimento de linfonodos axilares, apresenta-se com consistência firme/endurecida, com coloração branco-acinzentada e aspecto estrelado ao corte. Para ser considerado desse tipo a lesão deve ser constituída por no mínimo 75% de elementos característicos, se não tiver é um carcinoma tubular misto. Esse carcinoma corresponde a uma pequena parcela dos carcinomas de mama, cerca de 1 a 4%, e a idade média das pacientes é 60 anos. Ao exame de mamografia é possível ver lesão com aspecto espiculado.

- Carcinoma medular

O carcinoma medular tem como característica ser geralmente bem-delimitado, circunscrito, com consistência firme, com cerca de 2 a 3 cm de diâmetro geralmente. Tumores com tamanho maior podem passar por degeneração cística. Durante o exame físico pode ser confundido com

fibroadenomas. No exame de mamografia podem aparecer como tumor bem-circunscrito, podendo ser confundido com tumor benigno. Esse tipo de tumor corresponde a um pequeno percentual de carcinomas mamários invasivos, acometendo geralmente pacientes jovens (<35 anos). Estudos mostraram que pode haver associação entre as mutações genéticas em BRCA1 e esse tipo de carcinoma.

Apesar dessa característica do carcinoma medular de ser uma neoplasia pouco diferenciada e com ausência de RHs seu prognóstico é relativamente favorável (ao se comparar com o CDI-SOE). Geralmente, é negativo para o HER-2 e faz parte dos tumores triplo-negativos que estão relacionados a prognóstico mais reservado.

- Carcinoma mucinoso

O carcinoma mucinoso também pode ser chamado de carcinoma coloide. Tem como característica ser circunscrito e de aparência bosselada e mucinosa (gelatinosa) ao corte e com abundante secreção mucinosa no tumor. A quantidade de mucina e estroma influenciam na consistência da lesão: macia, gelatinosa ou firme. Geralmente eles são RH-positiva e não expressam a oncoproteína HER-2. Possui bom prognóstico, com cerca de 80-90% de sobrevida em 10 anos. É importante estar atento ao fato de que alguns carcinomas de mama podem produzir certa quantidade de mucina, mas não devendo ser classificados como mucinosos.

- Carcinoma papilífero

Esse tipo de carcinoma é mais frequente em mulheres na pós-menopausa idosas, com idade média de 63-67 anos, e é um tipo que possui prognóstico favorável. Tem como características gerais ser circunscrito ou lobulado, podendo ter componente cístico e estar localizado na região central da mama. Possui arquitetura papilar do componente invasor e intraductal, sendo este presente na maioria dos casos (mais de 75%). Cerca de 22 a 34% das pacientes têm derrame papilar no momento do diagnóstico.

- Carcinoma metaplásico

Corresponde a um grupo heterogêneo de neoplasias em que uma parte variável das células epiteliais glandulares sofrem transformação em célula epitelial não glandular ou em célula mesenquimal. Eles podem ter grande tamanho, mas a realização de metástases para linfonodos axilares não é comum, acometendo apenas cerca de 10-15% dos carcinomas com componente escamoso. Grande parte deles terão RH-negativos. Na mamografia apresenta-se como uma massa densa bem delimitada.

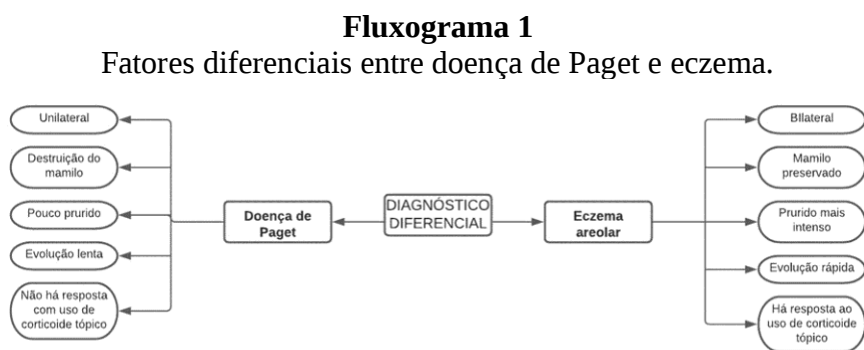
- Doença de Paget

A doença de Paget consiste em um tipo de tumor que atinge a aréola e/ou mamilo. Esse tipo de carcinoma pode ter diversos tipos de apresentações histopatológicas, podendo ser encontrado em associação com um carcinoma invasor ou intraductal, mas pode não ter nenhuma patologia adjacente. O pico de incidência ocorre entre os 60 e os 70 anos. Pode apresentar-se assintomático ou estar associada à hiperemia e eczema. Cerca de 50% dos casos de doença de Paget ocorrem com massa palpável, estando frequentemente associados a um carcinoma infiltrante, sendo que nesses casos têm ocorrido grande número de pacientes (aproximadamente 45 a 66% dos casos) tendo comprometimento axilar. Em casos sem nódulo palpável, tem-se observado que ocorre associação com carcinoma ductal *in situ* em aproximadamente 90% dos casos. Nesses mesmos casos sem nódulo palpável também pode ser observado carcinoma invasor (cerca de 40% de incidência de associação), havendo comprometimento axilar em 5 a 13%. Esse tipo de caso também pode ocorrer em homens.

Sintomas como dor, ardência e prurido mamilar podem estar presentes na fase subclínica da doença. Conforme a doença evolui temos como achados clínicos característicos o eritema, a pele espessada, a lesão em crosta, a formação de pequenas vesículas com exsudação serosa ou sanguinolenta, que pode evoluir para ulceração à medida em que ocorre a infiltração epidérmica por células neoplásicas, que acontece do mamilo em direção à borda da aréola geralmente e pode causar a destruição completa do mamilo. Podem estar presentes também nódulos ou adensamentos em cerca de 50% dos casos, sendo um carcinoma invasor em geral. No entanto, pode ocorrer

alteração mamográfica sem a presença de massa palpável e não existir alteração palpável ou em exames de imagem. O prognóstico está relacionado com a presença de carcinoma invasor subjacente e ao estadiamento da axila.

Para o diagnóstico diferencial entre a doença de Paget e o eczema areolar deve-se estar atento aos seguintes fatores:



Fonte: Processamento autoral.

- Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

O carcinoma ductal *in situ* ou intraductal se caracteriza por ocorrer a substituição das células ductais epiteliais normais por células neoplásicas. Ocorrendo preferencialmente em mulheres entre 50 e 70 anos de idade. Como não possuem capacidade de metastizar, tanto por via linfática quanto hematogênica, não há necessidade de tratamento sistêmico adjuvante. Esse tumor é considerado uma lesão precursora do carcinoma invasor, de modo que sua presença aumenta o risco deste em 10 vezes.

A manifestação vista na mamografia consiste na presença de microcalcificações pleomórficas, que se apresentam agrupadas e com trajeto ductal na mamografia. O tratamento deve ser criterioso e com objetivo curativo, sendo que dentre as pacientes com CDIS que apresentam recorrência, aproximadamente 50% recorrerão como carcinoma invasor. A ressecção cirúrgica na totalidade está sempre indicada, sendo que apesar de não ocorrer disseminação sistêmica o comprometimento mamário pode ser tão extenso tornando necessária a mastectomia. Durante a ressecção, com cirurgia conservadora, as margens devem ser preferencialmente maiores que 2mm e

o tratamento ser complementado com radioterapia. Somente em casos extensos, com mastectomia, é necessário que seja feita a abordagem axilar por meio da biópsia do linfonodo-sentinela (BLNS). Portanto, em situações assim de possibilidade de áreas invasoras ou microinvasoras no anatomopatológico final deve ser considerada e, conseqüentemente, é indicada a realização da BLNS no momento da mastectomia, a fim de evitar a realização de futura linfadenectomia.

3.1.4. Carcinoma lobular *in situ*

O carcinoma lobular *in situ*, também denominado de neoplasia lobular, é descrito como uma alteração na citologia lobular. Nesse carcinoma há células com aspecto neoplásico dentro dos lóbulos mamários, mas apesar dessa nomenclatura não é considerada uma lesão maligna, nem mesmo lesão precursora do carcinoma lobular invasor (CLI). Assim, apresenta só um marcador de risco para o desenvolvimento de câncer de mama e, dessa forma, o risco é de cerca de 30 a 40%. Esse é um tipo de lesão que não é comum de ocorrer na mama, sendo descoberta geralmente em biópsias de mama que são realizadas por outros motivos.

Essa neoplasia não requer tratamento, conforme é determinada a presença deve ser feita a classificação da paciente como de alto risco, passando a ter indicação de rastreamento rigoroso, tratamento quimioterápico preventivo ou ser feita cirurgia redutora de risco. Entretanto, caso o diagnóstico tenha sido feito por biópsia com agulha grossa deve ser seguido de ressecção cirúrgica para que se afaste a possibilidade de associação com carcinoma ductal *in situ* ou carcinoma lobular invasor. Geralmente, é receptor hormonal (RH)-positiva e receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) negativa. Na análise imuno-histoquímica é vista a perda da expressão da molécula e-caderina.

4. ESTADIAMENTO CLÍNICO

É fundamental que se saiba a extensão do câncer no diagnóstico para que possa ser realizado um prognóstico e direcionamento do tratamento. O

estadiamento é uma ferramenta essencial e o sistema mais empregado para o câncer de mama é o TNM, que avalia a extensão do tumor primário (T), a presença e número de linfonodos acometidos (N) e a presença de metástases a distância (M).

Tabela 1
Tumor primário - avaliação clínica ou patológica

Tx	Tumor primário não pode ser mensurado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (CLIS)	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo, NÃO associada a carcinoma invasor e/ou outro carcinoma <i>in situ</i> no parênquima subjacente
T1	Tumores ≤ 20 mm em sua maior dimensão
T1 mic	Microinvasão ≤ 1 mm em sua maior dimensão
T1 a	Tumor > 1 e ≤ 5 mm em sua maior dimensão
T1 b	Tumor > 5 e ≤ 10 mm em sua maior dimensão
T1 c	Tumor > 10 e ≤ 20 mm em sua maior dimensão
T2	Tumor > 20 e ≤ 50 mm em sua maior dimensão
T3	Tumor > 50 mm em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para parede torácica ou pele (ulceração ou nódulos cutâneos)
T4 a	Extensão para a parede torácica (não inclui músculos peitorais)
T4 b	Extensão para a pele (linfedema, ulceração ou nódulo satélite)
T4 c	Extensão para a parede torácica e pele
T4 d	Carcinoma inflamatório

Fonte: GIRÃO, 2017; BAGNOLI, 2017

Tabela 2

Linfonodos regionais - avaliação clínica

Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos
N1	Metástase em linfonodo axilar ipsilateral, móvel, nível axilar I ou II de Berg
N2	Metástase em linfonodos axilares ipsilaterais clinicamente fixos ou confluentes no nível axilar I ou II ou acometimento dos linfonodos da cadeia mamária interna
N2 a	Metástase em linfonodo de níveis I e/ou II, fixos, ou confluentes
N2 b	Metástases diagnosticadas em exames de imagem em linfonodo(s) da cadeia mamária interna ipsilateral, sem acometimento de linfonodos axilares
N3	Metástases em linfonodo(s) infraclavicular ipsilateral ou em linfonodos de cadeia mamária interna associada ao acometimento axilar ou em linfonodo(s) supraclavicular
N3 a	Metástase em linfonodo(s) infraclavicular ipsilateral
N3 b	Metástase em linfonodo de cadeia mamária interna associada a acometimento axilar
N3 c	Metástase em linfonodo supraclavicular

Fonte: GIRÃO, 2017; BAGNOLI, 2017

Tabela 3

Linfonodos regionais - avaliação patológica

PNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
pN0	Ausência de metástase detectada pela histologia
pN0 (i-)	Ausência de metástase detectada pela histologia e imunohistoquímica negativa
pN0 (i+)	Metástase em linfonodo medindo até 0,2 mm, detectada por H&E ou IHQ
pN0 (mol-)	Ausência de metástase detectada pela histologia e RT-PCR negativa

pN0 (mol+)	Ausência de metástase detectada pela histologia ou IHQ e RT-PCR positiva
pN1	Metástase em 1 a 3 linfonodos axilares e/ou em linfonodos da cadeia mamária interna detectada pela biópsia de linfonodos sentinela, na ausência de doença clínica
pN1 mi	Micrometástase
pN1 a	Metástase em 1 a 3 linfonodos axilares
pN1 b	Metástase em linfonodo da cadeia mamária interna detectada pela biópsia de linfonodos sentinela, na ausência de doença clínica
pN1 c	Metástase em 1 a 3 linfonodos axilares E metástase em linfonodo da cadeia mamária interna detectada pela biópsia de linfonodos sentinela, na ausência de doença clínica
pN2	Metástase em 4 a 9 linfonodos axilares OU acometimento da cadeia mamária interna clinicamente aparente
pN2 a	Metástase em 4 a 9 linfonodos axilares
pN2 b	Acometimento da cadeia mamária interna clinicamente aparente, na ausência de acometimento axilar
pN3	Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares; em linfonodos infra ou supraclaviculares; acometimento da cadeia mamária interna concomitante a linfonodos axilares
pN3 a	Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares ou em linfonodos infraclaviculares
pN3 b	Metástase clínica em cadeia mamária interna ipsilateral e pelo menos 1 linfonodo axilar acometido ou metástase microscópica em cadeia mamária interna ipsilateral diagnosticada em biópsia de linfonodo sentinela e 4 ou mais linfonodos axilares acometidos
pN3 c	Metástases em linfonodo(s) supraclaviculares ipsilaterais

Fonte: GIRÃO, 2017; BAGNOLI, 2017

Tabela 4
Metástases a distância

Mx	Metástase a distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de evidência clínica ou radiológica de metástase a distância
cM0 (i+)	Ausência de evidência clínica ou radiológica de metástase a distância, mas depósitos moleculares ou células tumorais circulantes são detectadas incidentalmente no sangue periférico, medula óssea ou linfonodo não regional de até 0,2 mm
M1	Presença de metástase à distância detectada clinicamente ou em exame de imagem > 0,2 mm

Fonte: GIRÃO, 2017; BAGNOLI, 2017

Tabela 5
Grupos prognósticos

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	
IB	T0	N0	
	T1	N1mi	
IIA	T0	N1	
	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	
	T3	N0	
IIIA	T3	N1	
	T0	N2	
	T1		
	T2		
	T3		
IIIB	T4	Qualquer N	
IIIC	Qualquer T	N3	
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: GIRÃO, 2017; BAGNOLI, 2017

Tabela 6

Prognóstico associado ao estadiamento clínico

Estadiamento	Sobrevida global em 5 anos
EC 0	100%
EC I	100%
EC II	93%
EC III	72%
EC IV	22%

Fonte: GIRÃO, 2017; BAGNOLI, 2017

5. TRATAMENTO

5.1. QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Com o avanço das técnicas o tratamento deixou de se basear apenas na morfologia tumoral e passou a ir em direção à biologia molecular e às terapias-alvo, delimitada pelo estudo genético e o sequenciamento do genoma, de forma a tornar o tratamento cada vez mais personalizado. O planejamento da adjuvância sistêmica é direcionada conforme o perfil molecular dos tumores mamários, que são classificados em: Luminal A, Luminal B, HER, Triplo Negativo (basal-like).

A quimioterapia adjuvante é indicada para pacientes que estejam nas seguintes situações:

- Pacientes com carcinoma invasor de mama operadas, sem doença metastática a distância, com tumor que seja maior que 1cm (grau histológico 2 ou 3) ou linfonodo positivo [I, A]
- Em pacientes jovens (menos de 40 anos) com tumores grau histológico III ou HER-2 positivo, tendo invasão angiolímfática e perineural presentes, mesmo que o tumor tenha 0,6 a 1 cm [II, A] se deve considerar esse tratamento.

A quimioterapia adjuvante também é orientada conforme o perfil molecular e o potencial risco de cada paciente, sendo que o início do

tratamento é importante, pois estudos mostraram que o atraso no início leva a diminuição do intervalo livre de recidiva e de sobrevida global.

5.2. QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

A quimioterapia neoadjuvante consiste na realização do tratamento sistêmico antes de se realizar o tratamento locorregional, que se baseia na cirurgia e na radioterapia. O objetivo da realização desse tratamento consiste em reduzir a ocorrência de recidiva à distância, proporcionar um melhor resultado cirúrgico e reduzir as complicações pós-operatórias nos estágios menores da doença (downstaging) e avaliar precocemente a eficácia da realização do tratamento sistêmico.

5.3. RADIOTERAPIA

A radioterapia desempenha um importante papel no tratamento multidisciplinar de diversos estágios do câncer de mama. Pode ser usada na abordagem conservadora do carcinoma in situ e do invasor, mas é geralmente utilizada de forma pós-operatória como adjuvante à cirurgia conservadora ou mastectomia. Também pode ser utilizada de forma pré-operatória com o objetivo de diminuir o volume tumoral, possibilitando a ressecção cirúrgica. Há também a técnica intraoperatória (IORT) que consiste em uma técnica de radioterapia parcial de mama que admite administrar uma única dose, equivalente às doses habitualmente usadas na radioterapia externa. Sua utilização pode ser realizada com vários tipos de fracionamento e técnicas de administração da dose. Seu uso depende de inúmeros fatores incluindo o tipo de cirurgia realizada, as margens cirúrgicas, a presença e número de linfonodos acometidos e o tamanho do tumor.

5.4 TERAPIA ALVO

As terapias alvo consistem em substâncias que interferem em moléculas específicas com o objetivo de inibir o crescimento, a disseminação e a progressão do câncer. Elas agem em locais moleculares específicos e a maior

parte delas são citostáticas (bloqueiam a proliferação tumoral), diferem, desta forma, da quimioterapia, que age de maneira geral em todas as células e possui padrão citotóxica (matam as células). Entre os tipos de terapia alvo temos a hormonioterapia, os SERMS (moduladores seletivos dos receptores de estrogênio) e os inibidores de aromatase.

5.5 HORMONIOTERAPIA

O objetivo da hormonioterapia é diminuir ou cessar o crescimento de tumores hormonais positivos. A hormonioterapia antiestrogênica tem como finalidade o bloqueio dos receptores das células tumorais, que desta forma ficarão privadas dos estrogênios.

A utilização da hormonioterapia se dá em pacientes com câncer metastático hormônio-dependente, principalmente de partes moles, pleura e ossos; em mulheres com alto risco, como agente redutor de risco de 50%; em mulheres com o diagnóstico de câncer inicial, como tratamento adjuvante no caso de receptor hormonal positivo.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. M. G. M. et al. Diretrizes Oncológicas: Câncer de Mama. 2019. Disponível em: <https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Diretrizes_oncologicas_separata_Mama.pdf> . Acesso em: 21 jun 2021.

AQUINO, R. G. F. et al. Carcinoma Ductal Invasor: relação de características anatomopatológicas com a presença de metástases axilares em 220 casos. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 44, n.2, p. 163-170, 2017.

BAGNOLI, F. et al. Mastologia: do diagnóstico ao tratamento [livro eletrônico]. Goiânia: Conexão Propaganda e Editora, 2017.

BROMBERG, S.E.; HANRIOT, R.M.; NAZÁRIO, A.C.P. Radioterapia intraoperatória como protocolo de tratamento do câncer de mama inicial.

Einstein, São Paulo, 2013, v. 11, n. 4. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1590/S1679-45082013000400006>>. Acesso em: 29 jun 2021.

FREITAS, F. et al. Rotinas em ginecologia. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

GIRÃO, M.J.B.C.; BARACAT, E.C.; LIMA, G.R. Tratado de ginecologia vol 1. 1ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Cancer today.** Lyon: WHO, 2020.

NUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. A.; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.

Silva, Pamella Araújo da e Riul, Sueli da Silva. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Revista Brasileira de Enfermagem [online]. 2011, v. 64, n. 6 [Acessado 7 Junho 2021], pp. 1016-1021. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1590/S0034-71672011000600005>>. Epub 31 Maio 2012. ISSN 1984-0446. <https://doi.org/10.1590/S0034-71672011000600005>.

VIEIRA, S. C. Câncer de mama: Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia- Regional Piauí - 2017 / Sabas Carlos Vieira - Teresina: EDUFPI, 2017.



17

HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Marcel Arthur Cavalcante Gonçalves
José Humberto Belmino Chaves

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero está entre os que mais ameaçam a saúde das mulheres e é o quarto tipo de câncer mais comum em mulheres em todo o mundo, com grande parte das mortes em regiões com baixo desenvolvimento socioeconômico. Uma das formas mais evitáveis e tratáveis de câncer, desde que evitado com a utilização da vacina para papilomavírus humano (HPV), mediante detecção precoce e controle eficaz. A infecção persistente com HPV causa quase todos os casos, são muito comuns em mulheres jovens na primeira década de atividade sexual, com estágios persistentes e pré-carcinogênicos ocorrendo entre 5-10 anos, em menos de 1 a cada 10 infecções. Os quadros descritos como invasivos surgem em uma minoria das mulheres, em vários anos, com pico de incidência entre 35-55 anos.

1.1 PAPILOMA VÍRUS HUMANO

HPV é um vírus extremamente comum em todo o mundo, é um DNA-vírus epiteliotrófico e pertence à família papillomaviridae. Sua transmissão se dá majoritariamente de forma sexual, com grande parte das infecções logo após o início da vida sexual. As infecções por HPV geralmente desaparecem espontaneamente, em alguns meses após o contágio, e cerca de 90% desaparecem dentro de 2 anos, com uma pequena proporção podendo persistir e evoluir para câncer. Sendo que a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente. São descritos mais de 200 tipos de HPV, e cerca de 45 podem infectar trato genital inferior, ainda certos tipos de HPV podem ser a causa da carcinogênese em ânus, vulva, vagina, pênis e orofaringe. O câncer cervical é a patologia mais comum relacionada ao HPV, com quase que a totalidade de processos neoplásicos atribuídos ao vírus (99,7% dos casos). A maior prevalência de infecção ocorrer em mulheres jovens, girando em torno de 2-44%, variando de acordo com métodos de diagnósticos, características demográficas e populacionais. Ocorre uma queda dessa prevalência na meia idade, ocorrendo um segundo pico entre 50-60 anos, com as razões desse evento ainda não claras. Com apenas 1% das mulheres evoluindo para para câncer cervical. O tempo médio para a infecção cervical de alto risco evoluir para câncer cervical é de 10-20 anos, variando com base no tipo, a carga, a capacidade de persistência do vírus e o estado imunológico da paciente. Os HPVs anogenitais são divididos em dois grandes grupos, os de baixo risco e os de altos risco, com base na possibilidade de evolução carcinogênica.

Baixo risco: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81- maiores relação com condilomas.

Alto risco: 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82- relação direta com neoplasia intracervical (NIC) e carcinoma invasor.

O mecanismo que HPV entra na célula é incerto. Podem incorporar o genoma viral às células, causando indiferenciação e mitoses. A estrutura do genoma do HPV e os oncogenes, tendo como base o tipo HPV 16 de alto risco, é dividido em 3 porções: a região de codificação do gene inicial (E), a região

de codificação do gene tardio (L) e a região de controle longo (LCR), também chamada de não região de codificação (NCCR) ou região reguladora a montante (URR). O E5 é conhecido por auxiliar diferenciação dos queratinócitos e na evasão imunológica durante os estágios posteriores, enquanto as oncoproteínas E6 e o E7, também chamadas de “oncplayers” sobre pontos de verificação celulares anti-carcinogênicos. Os receptores celulares E6 e E7 são altamente envolvidos em sua patogênese. Esses receptores formam complexos com proteínas que atuam no processo de combate oncogênico. E6 (age na p53 impedindo a regulação gênica) e E7 age em (Prb estimulando a mitose, em condições normais, estaria ligada ao fator de transcrição E2F, ocasiona a parada do ciclo celular, permitindo o reparo ao dano do DNA ou apoptose celular). L1 codifica uma proteína do capsídeo viral principal, enquanto L2 codifica uma estrutura menor do capsídeo viral.

O HPV é relacionado com 90% das NICs. Com o risco de evolução para câncer invasivo sendo 0,1-0,2% em 2 anos, regredindo 70% em 1 ano e 91% em 2 anos.

Dentre os fatores de risco para persistência do HPV e desenvolvimento de câncer cervical estão: tipo de HPV, estado imunológico (imunocomprometidos com maior probabilidade de apresentarem infecções persistentes), coinfeção com outras infecções sexualmente transmissíveis, tabagismo, iniciação sexual precoce, multiplicidade de parceiros sexuais, a multiparidade e o uso de contraceptivos orais são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do colo do útero.

1.2 PREVENÇÃO

O avanço da compreensão do HPV como o maior responsável na gênese de processos carcinogênicos da cérvix uterina, impulsionou a medicina preventiva a alcançar ferramentas altamente promissoras e eficazes prevenção, controle e eliminação do HPV. Dentre o arcabouço de combate ao vírus estão: vacinas, crescentes testes de triagem, colaborando para um objetivo de eliminação do câncer cervical. Atualmente existem 3 vacinas para profilaxia contra o HPV, Gardasil (quadrivalente protege de 6,11, 16 e 18), Cervarix (bivalente: 16 e 18) e Gardasil-9 (nonavalente: 6,11, 16,18, 31,33,455,

52 e 58). O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), iniciou a campanha de vacinação, utilizando a quadrivalente, de meninas de 9 a 13 anos de idade. Em 2017, as meninas de 14 anos também foram incluídas. Além disso, o esquema vacinal do SUS foi ampliado para meninos de 11 a 14 anos. Preconizadas para meninas de 9 a 26 anos, antes do 1º contato sexual ou do 1º contato com o vírus, 2 doses em intervalos de 6 meses. Para homens: meninos de 12 a 13 anos no esquema de 2 doses. O esquema de 3 doses é preconizado para portadores de HIV. A vacina profilática pode ser realizada mesmo após os 26 anos, apesar de não existirem estudos suficientes, não há malefício.

Além das vacinas profiláticas, que ativam o sistema imunológico do corpo para prevenir carcinogênese cervical, existem pesquisas clínicas voltadas para vacinas terapêuticas, podendo ser utilizada até em estágios avançados. Diferente das vacinas preventivas que são desenvolvidas contra as proteínas do capsídeo L1 ou L2 (inativadas ou deletadas durante a integração do genômica), as vacinas terapêuticas têm como alvo os “oncoplayers” E6 e E7.

1.3 DIAGNÓSTICO

Sua forma clínica é diagnosticada através de olho nu, por achados de verruga ou condiloma genital. Já a sua forma subclínica, é diagnosticada mediante colposcopia e/ou citologia oncótica. Por sua vez, a forma latente só é diagnosticada mediante testes moleculares. Apesar do Papanicolau ser um ótimo método de triagem, com boa sensibilidade e alta especificidade, apresenta grandes resultados falso negativos (5-70%) e falso positivos (10-30%). Tem-se dado como uma melhor opção a citologia em base líquida, por uma sensibilidade maior que a do teste de Papanicolau para a detecção de doença pré-invasiva e de câncer cervical. Descreve-se a colposcopia como o padrão de referência para o rastreio de lesões neoplásicas em colo uterino. A associação da colposcopia, da citologia oncótica e da histologia constitui o chamado “tripé diagnóstico”, permitindo diagnóstico em mais de 90% dos casos. A inspeção da genitália é de extrema importância para o rastreio de

infecções por HPV. Para maiores informações sobre o exame da genitália, e técnica de citologia e colposcopia **consulte o capítulo 1**

Sobre os achados citológicos, na infecção inicial são identificadas células com coilocitose (núcleos picnócitos contornados por halos claros do citoplasma) e em casos mais acentuados são visíveis alterações nucleares menores (lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau ou LSIL, correspondendo a NIC I) ou alterações nucleares maiores (lesões intrapiteliais de alto grau ou HSIL, correspondendo NIC II ou NIC III). As neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) do colo uterino correspondem a um grupo de alterações da maturação celular restrita ao epitélio (não invadem a membrana basal) e graduadas segundo a proporção de células imaturas atípicas e o grau de atipia/displasia celular, caracterizadas pelo aumento da relação núcleo-citoplasma, mitoses e atipias nucleares.

A colposcopia irá permitir não somente a visualização do colo uterino, mas também da vagina (vaginoscopia), vulva (vulvosopia) e ânus (anoscopia). Vale ressaltar que a colposcopia necessita da biópsia para permitir a análise da área de alteração mais significativa (que em geral é na junção escamo-colunar). Os achados histopatológicos são considerados o padrão-ouro em diagnóstico morfológico. Histologicamente, são evidenciadas alterações morfológicas do epitélio: células coilocitóticas (hipercromasia nuclear, binucleação, atipia, formação de halo ao redor da nucleação), acantose, paraqueratose, hiperqueratose e alterações da relação núcleo/citoplasma. A coilocitose é um achado citoplasmático da presença de HPV no exame colpocitológico de colo uterino. Pode permanecer oculto (pacientes assintomáticos) e formar lesões condilomatosas verrucosas, além de NICs e lesões neoplásicas.

Em virtude da baixa/ausente viremia por HPV, os métodos sorológicos não causam resposta imune adequada. Quanto aos métodos de rastreio molecular de HPV de alto risco, são considerados métodos complementares de rastreio. Mesmo diante de sua indicação indubitável pelas sociedades nacionais e internacionais, esses métodos não foram incluídos nas diretrizes brasileiras de rastreio do câncer de colo uterino (2016). Embora o método “Southern blot” seja o padrão-ouro para a detecção do HPV, é um método muito trabalho, utilizando-se na prática os métodos de reação em cadeia de

polimerase (PCR) e captura híbrida (CH2). O PCR permite a genotipagem para subtipos 16 e 18, muito útil para análise da persistência viral, ao passo que o CH2 mostra apenas o grupo de alto risco carcinogênico. Todavia, ambos têm um desempenho excelente para o rastreio molecular.

O HPV pode permanecer latente em células infectadas, com episódios de recorrência em meses ou anos, identificado apenas por métodos de biologia molecular. Diante disso, mesmo após a retirada das lesões, é possível que o indivíduo transmita o vírus.

Quadro 1

Indicação para aplicação de testes moleculares

Indicações para os testes de DNA-HPV	
1.	ASCU-S em rastreio citológico de colo
0.	Rastreio primário conjugado com citologia (co-teste) em mulheres com mais de 30 anos
0.	Controle pós-tratamento de HSIL
0.	Mulher na pós-menopausa com citologia de LSIL
0.	Citologia de AGC com colposcopia normal
0.	Seguimento de NIC (LSIL) na biópsia, quando precedido de citologia LSIL, ou ASC-H

Fonte: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American College of Obstetricians and Gynecologists, American Cancer Society, Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO).

1.3.1 Diagnóstico da infecção clínica

Na vulva a infecção clínica pelo HPV recebe o nome de condiloma acuminado, caracteriza por lesões aparentes, vascularizadas, vegetantes, sésseis e com múltiplas projeções papilares. Na vulvoscopia, com ácido acético à 5%, pode ser observado lesões papilares acetobranças, lesões micropapilares e/ou microespiculadas. A biópsia em lesões típicas não é feita de forma rotineira, mas imperiosa em lesões que não responde ao tratamento ou atípicas. Quanto as lesões por HPV em introito vaginal, são passíveis de observação ao exame especular, com aspecto sésseis ou em dedo de luva.

Condilomas acuminados em colo uterino é raro, acompanhado de sinusorragia e corrimento.

FIGURA 1
Quadro de imagens por lesão de HPV



Fonte: Imagens cedidas pelo Prof. Dr. José Humberto Belmino Chaves

1.3.2 Diagnóstico da infecção subclínica

É a forma mais comum de HPV em pacientes com NIC, visto através do exame colposcópico. São procurados na colposcopia sinais de áreas densas, opacas, acetobrancas (quanto maior grau, em geral é maior o grau de alteração), próximas ou contíguas à junção escamocolumnar na zona de transformação, após a aplicação do ácido acético.

1.4 TRATAMENTO

1.4.1 Tratamento da infecção clínica

Tem por objetivo eliminar os condilomas acuminados visíveis, e por consequência evitar disseminações locais e agravos. Mas vale ressaltar que mesmo sem tratamento, as lesões podem desaparecer, não apresentar mudança e até mesmo aumentar e se proliferar. Além disso, a recorrência de condilomas pós-tratamento é muito comum, chegando à 50% em 1 ano. Dentre os principais métodos para o tratamento do condiloma genital, podem ser destacados: excepcionais, destrutivos por imunomodulação, destrutivo por agentes químicos, destrutivo por agente físicos e sistêmico.

Segue um quadro abordando cada um:

Quadro 2
Métodos de tratamento condiloma genital

1. Excisional	Remoção cirúrgica mediante laser de CO ₂ , bisturi a frio ou eletrocirurgia
0. Agentes destrutivos imunomoduladores	É comum a utilização da imidazoquinolinamina (Imiquimode) creme a 5%. Tem efeito citolítico e antiproliferativo sobre o HPV. Em mulheres adultas, utilizar 3x por semana, até a eliminação da lesão ou por até 16 semanas, pode causar ulceração, dor e irritação no local de aplicação. Uso preferencial em lesões externas na pele, com exceção de grávidas.
0. Agentes destrutivos químicos	O ácido tricloracético (ATA) solução 80-90% é o mais utilizado, ele coagula proteínas, cauteriza e necrosa a lesão. Em mulheres adultas, utilizar semanalmente até que a lesão desapareça, em geral 4-6 semanas. Pode ser utilizado tanto em lesões externas da pele, até mesmo em grávidas, como em vaginas uretra e ânus.

0. Agentes destrutivos físicos	A crioterapia é um método de baixo custo e comumente utilizado, consiste no congelamento do condiloma com nitrogênio líquido. É interessante frisar que esse método é mais rotineiro em verrugas vulgares. Utilizar aplicações de até 60 segundos, repetindo semanalmente até que ocorra eliminação da lesão. Em geral, 3 a 4 sessões são suficientes. O laser de CO2 merece destaque por ser o tratamento preconizado para pacientes grávidas, com lesões grandes, e imunodeprimidas. Consiste na utilização de energia infravermelha de alta frequência. Pode ser utilizado tanto em lesões externas da pele, como em vaginas uretra e ânus.
0. Tratamento sistêmico	Utilização local ou sistêmica de interferons, tratamento caro e de eficácia controversa, ou isotretionina, contraindicado em grávidas e com poucos resultados.

Fonte: Adaptado de MINISTÉRIO DA SAÚDE (2012) e SANJOSE (2010).

2. PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

2.1 Classificação e nomenclatura colpocitológica

As neoplasias intraepiteliais eram classificadas com base no acometimento por células atípicas na espessura epitelial. Na NIC I, substituição de menos de 1/3 da espessura do epitélio por células imaturas e atípicas, em NIC II (apresenta comportamento heterogêneo, ora tem boa evolução com regressão espontânea, ora má evolução com progressão), por alterações em 2/3 da espessura do epitélio escamoso, e em NIC III (considerado por alguns autores como carcinoma), substituição de pelo menos 2/3 do epitélio por células escamosas do tipo basal ou parabasal. As alterações mais comuns em papanicolau das NICs são:

- NIC I: presença de células escamosas em grandes núcleos, hipercromasia e halo citoplasmático reforçado (altamente sugestivo de alteração por HPV).

- NIC II: células escamosas atípicas e menores que as superficiais, com características de coloração de células intermediárias
- NIC III: células imaturas e atípicas de núcleos nus e volumosos, cromatina em “sal e pimenta”.

Entretanto, na nova terminologia, LAST (lower anogenital squamous terminology), NIC I/displasia leve passa a ser chamado de lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL). Os NICs II e III, displasias moderadas ou graves e carcinoma de células escamosas (CIS), passam a abranger lesão intraepitelial de alto grau (HSIL). As células escamosas atípicas de significado indeterminado, recebem a nomenclatura de ASC, e são divididas em ASC- US (possivelmente não neoplásico) e ASC-H (não é possível excluir HSIL). Células glandulares atípicas, recebem a nomenclatura AGC e estão incluídas nessa categoria: Adenocarcinoma *in situ* (AIS), Adenocarcinoma invasor (cervical, endometrial, sem alterações específicas). Células de origem indefinida, recebem a nomenclatura de AOI. Atualmente, é recomendada a utilização da nomenclatura brasileira (2006) para laudos cervicais, que tem como base a classificação de Bethesda (2001) de modo que é dividida em 5 classes: classe I (corresponde aos achados citológicos normais), classe II (alterações benignas e atípicas de significado indeterminado), classe III (LSIL e HSIL), classe IV (HSIL e AIS) e classe V (carcinoma invasor).

Como já citado anteriormente o NIC II apresenta evolução incerta, trata-se de um estágio intermediário e para auxiliar na melhor avaliação de sua progressão vem sendo utilizados alguns biomarcadores: p-16 e ki-67. Entretanto, FERREIRA, Amanda Leal et al (2018), descreve que:

O biomarcador p16 não se apresentou como um bom preditor de lesão de maior gravidade no padrão ouro, causando mais casos de sobretratamento devido a sua alta sensibilidade. A aplicabilidade de Ki-67 para definição de conduta é limitada devido a sua baixa sensibilidade, apesar da alta especificidade e de sua associação com o padrão ouro, induzindo maior número de casos subtratados.

2.2 RECOMENDAÇÕES DE RASTREIO

O rastreio em pacientes jovens com até 24 anos de idade, não apresenta resultados na redução de incidência ou mortalidade de câncer cervical, cerca de 90% de infecções por HPV até essa fase tem remissão espontânea em até 2 anos. De acordo com estudo IARC, é estimado que ao iniciar o rastreio com 25 anos, e não com 20 anos, se reduz apenas 1% da incidência cumulativa desse câncer. Além disso, pode ser destacado um possível aumento significativo de colposcopias e sobretratamentos, que poderiam levar no aumento de morbididades obstétricas e neonatais. Uma exceção ocorre para pacientes imunossuprimidas, iniciando após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano e, se normais, anualmente.

Em virtude da forte relação do HPV com neoplasias cervicais, pacientes que nunca tiveram relações sexuais por não terem sido expostos a tipos oncogênicos desse vírus, não apresentam risco significativo para carcinoma de colo uterino. Em contrapartida, existem baixas evidências sobre quando a mulher deve parar o rastreio do câncer de colo.

As recomendações do ministério da saúde para o rastreio do câncer de colo uterino é prevê que: o início do rastreio deve ocorrer em mulheres a partir dos 25 anos que já tiveram relação sexual (nível alto de evidência), os dois primeiros exames devem ser feitos anualmente, se ambos os negativos passam a ser realizados de trienalmente (nível de evidência alto, gerando uma redução estimada da incidência cumulativa de 90,8). As gestantes e mulheres menopausadas (ressaltando-se a atenção para a possível necessidade de estrogenização previamente à realização da coleta, em geral é recomendado a utilização de promestieno ou estriol creme, 15-21 dias antes do procedimento) devem seguir as recomendações como as outras mulheres. Mulheres hysterectomizadas, sem história de HSIL ou classe superior, não necessitam realizar o rastreio.

O exame deve ser interrompido aos 64 anos de idade, na ausência de história prévia de doença neoplásica pré-invasiva, interrompe-se se apresentar dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Para mulheres com mais de 64 anos, que nunca realizaram algum exame, realizam-se dois exames com intervalo de um a três anos, podendo ser dispensada na negatificação dos resultados.

2.3 ANÁLISE DE RESULTADOS CITOPATOLÓGICOS (CP)

A técnica de coleta do exame CP pode ser encontrada no **capítulo 2**. É recomendado que a paciente não pode estar menstruada, deve estar pelo menos 72 horas sem ter relações sexuais, sem usar medicamentos tópicos ou não ter realizado procedimentos que culminem em alteração vaginal.

Algumas informações devem estar presentes na solicitação do exame, ajudando na elaboração dos laudos, e podem ser observadas na Requisição a seguir:

O tipo de amostra é realizado comumente em meios de esfregaço convencional (Papanicolau) ou líquido (sendo importante relatar a metodologia utilizada), o diagnóstico final dos métodos é em geral concordante. Nos laudos citopatológicos são observadas informações sobre: adequabilidade do material, aspecto de alterações celulares, epitélios representados da amostra, microbiologia, conclusão e observações gerais. Quanto à sua adequabilidade, as amostras podem ser classificadas como satisfatória, rejeitada ou insatisfatória para avaliação, nos dois últimos casos é necessário especificar o motivo. O quadro a seguir irá discorrer sobre essas adequabilidades:

Quadro 3

Adequabilidade das amostras citopatológicas

Rejeitada	Falha na identificação do material, material não coincidente com o do formulário, amostra danificada ou ausente, causa alheia ao laboratório
Insatisfatória	Leitura prejudicada por material hipocelular ou acelular, ou pela presença de piócitos, artefatos de dessecação, sangue, contaminantes externos, superposição celular...

Satisfatória	Permite uma conclusão diagnóstica. Amostra bem distribuída, quantidade suficiente, fixadas e coradas. Devem ser descritos achados endocervicais e/ou da zona de transformação e indicadores de qualidade. Atenção: a amostra adequada pode não apresentar representatividade da JEC, em esfregaço, o que pode prejudicar o valor positivo de rastreio para câncer de colo uterino.
--------------	--

Fonte: adaptado de CRONJÉ (1997).

Os epitélios representados podem ser escamoso, glandular e metaplásico. Dentre os achados microbiológicos normais estão: *Lactobacillus* SP., coco, outros Bacilos. Outros achados, que merecem atenção, são: *Trichomonas Vaginalis*, Organismos fúngicos como a *Candida* spp., bacilos supracitoplasmáticos (agentes microbianos de difícil distinção pelo exame corado e fixado pela técnica citológica, sugestivo de *Gardnerella* ou *mobiluncus*), sugestivos de *Chlamydia* sp., sugestivo *Actinomyces* sp. (crescimento facilitado pelo uso de DIU), modificações celulares compatíveis com vírus do grupo herpes, modificações de provável citomegalovírus.

A categorização do possível aspecto de alterações celulares é especificada como: dentro dos limites da normalidade no material examinado, alterações benignas (reativas ou reparativas) ou atipias celulares. A metaplasia escamosa indicam uma transformação benigna do epitélio colunar em escamoso, não necessita de tratamento, sendo sugestivo de representatividade da JEC na amostra. Os principais achados provavelmente benignos são descritos como inflamações sem agentes específicos (agentes físicos, medicações abrasivas, quimioterápicos, acidez vaginal, presença de eosinofilia com exsudato linfocitários e reações alérgicas, além da possível associação com uso de DIU), metaplasia escamosa imatura (fase vulnerável ao HPV, é uma fase de labilidade genética, e diferenciada da metaplasia escamosa pela presença de quadro inflamatório), metaplasia tubária, indicativos de reparação (fase final do processo inflamatório, vulnerável aos agentes microbianos), atrofia com inflamação (comum em paciente no climatério), modificações associadas à gestação. A presença de células endometriais pode ser um achado normal ou sugestivo de malignidade com base na informação da última menstruação ou tempo da menopausa, de modo

que: a presença de células espontaneamente esfoliadas, fora do período menstrual (visível até 12º dia do ciclo, paciente com DIU, <45 anos e ciclos irregulares) ou em mulheres pós-menopausa, sem estar em terapia de reposição hormonal, pode ser uma possível alteração glandular do endométrio. Os achados atípicos podem ser: ASC (ASC-US OU ASC-H), AGC e origem não definida, **abordados no tópico 2.1 deste capítulo.**

No que se refere aos achados em células escamosas atípicas: o ASC-US é o mais comum, com cerca de 2-4%, ASC-H apresente prevalência de aproximadamente 1,4% (no Brasil), o risco de um LSIL indicar câncer é de 0,1%, já o risco de HSIL representar uma neoplasia invasiva é de 7%. Os achados de células glandulares atípicas, podem significar tanto uma benigna (por processos reativos), quanto uma lesão pré-maligna ou maligna (em sítios diversos).

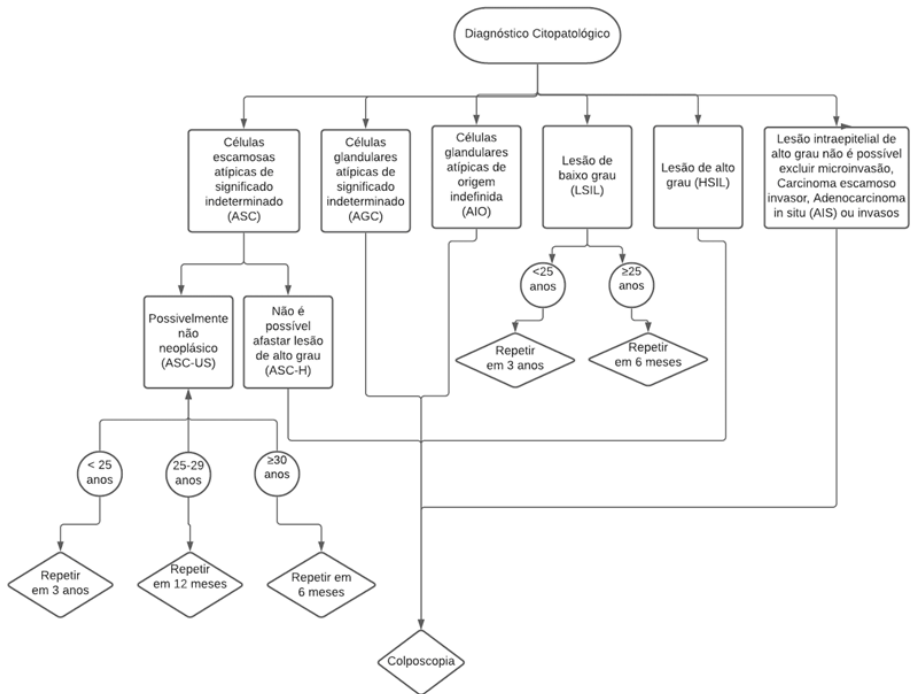
A coleta da CP deve preceder a colposcopia, realizando-se em seguida ou em outro momento. Pois apesar da coleta não é contraindicada após a utilização de ácido acético (deve ser informado), alterações de cor e textura desfavorecem a avaliação da amostra. Sempre realizar o Teste de Schiller após a coleta da citologia oncótica.

2.4 SEGUIMENTO DE RESULTADOS CITOLÓGICOS

As diretrizes nacionais para o rastreamento de câncer do colo uterino (2016), recomendam que em virtude de pacientes serem reencaminhadas para a atenção primária, após diagnósticos ou tratamento, para seguimento, é necessário que os profissionais da atenção secundária e terciária, façam um reencaminhamento formal, com uma história clínica resumida, diagnósticos e tratamento realizados, bem como orientações sobre como proceder com o seguimento.

Fluxograma 1

Resumo das recomendações em casos de citopatológicos alterados nas unidades de atenção básica (INCA, 2016)



Fonte: Adaptado de INCA (p.31)

2.5. AVALIAÇÃO ENDOCERVICAL

As diretrizes nacionais para o rastreamento de câncer do colo uterino (2016), recomendam em algumas situações a avaliação da endocérvice, que pode interferir diretamente na conduta, seja para conização ou para seguimento. Nas situações em que for necessário a avaliação do canal endocervical antes da indicação de uma conização, é preferível utilizar o método de escovação convencional (com 3 a 5 giros dentro do canal). Na solicitação é importante ressaltar a causa do pedido, explicando a possível ausência de epitélio escamoso. Entre as situações em que é necessário a avaliação da endocérvice antes de indiciar uma conização, estão: mulheres com JEC não visível ou parcialmente visível, colposcopia em que a JEC não for completamente visível e sem achados anormais. Entretanto, além da

necessidade de avaliação endocervical, diante de achados colposcópicos anormais menores, a biópsia é opcional, e diante de achados anormais a biópsia é mandatória. Nos casos em que a endocérvice não estiver visível, existem algumas orientações: maior abertura do espéculo na transição colovagina, retirar o excesso do muco cervical ou introdução no canal (com uma bola de algodão mergulhada em ácido acético), uso de espéculos endocervicais ou ramos de uma pinça Cheron. Em caso de ineficiência da manobra, pode-se proceder com a estrogerização local, para uma coleta posterior, explicada no **tópico 2.2**.

3. COLPOSCOPIA

A colposcopia é um exame complementar usado nas patologias do trato genital inferior, aumentando de 6-40x a área analisada, com o auxílio do colposcópio. Permite a identificação e demarcação de lesões, além de orientação para uma biópsia dirigida e cirurgias de alta frequência. A realização da colposcopia exige experiência e amplo conhecimento do médico especialista sobre as patologias do trato genital inferior, com alto risco de sobrediagnóstico e tratamento inapropriado quando realizada por médicos não treinados.

As indicações mais comuns para a realização da colposcopia são: colo uterino com aspecto suspeito à olho nu, esfregaço citológico anormal (em especial lesões escamosas e/ou glandulares, para avaliar gravidade e extensão), presença de condiloma acuminado em genitália externa, alteração em visualização após teste de schiller, positividade em testes de DNA-HPV, sintomas clínicos persistente (metrorragias e leucorreia, especialmente pós-coito).

Para realizar a colposcopia, a paciente não deve ter realizado intervenções traumáticas no período de trinta dias. Evitar nos dias precedentes duchas, cremes vaginais e relações sexuais. Pacientes menopausadas devem fazer a reposição hormonal previamente ao exame (suspendendo 3 dias antes, se for uso tópico).

Quadro 4

Etapas da avaliação colposcópica, para biópsia dirigida ou conização:

1. Realização da vulvoscopia
0. Colocação da paciente em posição ginecológica e inserção do espéculo
0. Observação à olho nu das estruturas vaginais, conteúdo e colo uterino
0. Limpeza do colo uterino com soro fisiológico, rever paredes vaginais, colo uterino e muco endocervical (cristalino, opalescente, opaco, hemático ou catarral).
0. Avaliação da trama vascular da cérvix uterina, utilizando filtro verde
0. Aplicação repetitiva de ácido acético 3% ou 5%, na busca por acetobranqueamento proporcional à lesão, contrastando com o epitélio róseo original. O espéculo deve ser rotacionado a fim de avaliar paredes e fórnices.
0. Identificar aspectos normais (epitélio escamoso original, epitélio colunar, ZT normal, epitélio escamoso metaplásico, decíduosidade da gravidez)
0. Identificar aspectos anormais (epitélio acetobranco branco ou micropapilar, pontilhado, mosaico, leucoplásico, vasos atípicos, erosão), especificando: localização (dentro ou fora da ZT e de acordo com a “posição do relógio”), tempo de aparecimento, tamanho da lesão (número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino), grau de alteração e/ou achados inespecíficos
0. Avaliação endocervical com pinças específicas ou algodão com ácido acético
0. Realização do teste de Schiller, no intuito de avaliar a resposta dos níveis de glicogênio, alteração se baseia em cores, distância entre os capilares, superfície e reação ao iodo. As áreas normais coram-se de marrom, e as áreas anormais não se coram.
0. Deve ser utilizado hipossulfito de sódio 1% para retirada da solução de iodo, diante de uma possível dúvida sobre as características da lesão, com a necessidade de reaplicação de ácido acético.
0. Diante da necessidade de estudo, realizar biópsia/conização da área com maior quantidade de lesão para se ter uma maior chance de acerto e requisição de estudo histopatológico (mandatório na suspeita de HSIL ou CAI). Não se faz necessário o uso de anestesia

Fonte: Primo, Corrêa, Brasileira, 2017; Ferreira, Amanda Leal et al., 2018; Bornstein J, et al., 2011.

O laudo deve ser padronizado pelos médicos e preenchido conforme proposto no XIV Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia, no Rio de Janeiro, pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC-2011).¹⁹

A zona de transformação pode ser dividida em três tipos, de acordo com sua dificuldade de observação. No tipo 1 e tipo 2 são completamente visíveis, com o tipo 1 totalmente ectocervical, já no tipo 3 o componente endocervical não é completamente visível.

As lesões intraepiteliais são em grande parte colposcopicamente visíveis, entretanto, podem ser encontradas dificuldades em adolescentes e pacientes climatéricas, por terem uma tendência de interiorização da endocérvice, essa relação dá-se pelo fato de que a maioria das lesões intraepiteliais estão localizadas na JEC e zona de transformação. A conização é o termo usado para o procedimento que visa retirar a zona de transformação endocervical, seja por laser, bisturi à frio ou eletrocirurgia.

Como qualquer exame, a colposcopia também pode apresentar resultados falsamente positivos, que em geral são observadas em inflamações e infecções, metaplasia escamosa imatura, lesões papilares epiteliais, ulcerações, leucoplasia, alterações da trama vascular, pacientes imunodeprimidas e durante a gravidez (colo com maior dilatação e vascularização, em virtude das alterações hormonais). Já os resultados falsamente negativos, são comumente observados na visualização insatisfatória da JEC, não observação de lesões em outros sítios, lesões extensas mascarando áreas de invasão oculta, mulheres no climatério, adenose cervicovaginal, avaliação pós-tratamento.

4. HISTOLOGIA

Os achados histopatológicos são considerados o padrão-ouro em diagnóstico morfológico. É indicada em resultados citopatológicos e/ou alterações colposcópicas sugestivas de malignidade, além dos casos de discordância entre outros métodos de rastreio (citologia oncótica, colposcopia, DNV-HPV). O material da biópsia é conservado em formalina 10%, em recipiente vedado. É recomendado que junto ao material seja enviado um

esquema mostrando de onde foi retirado o material, cada fragmento de forma separada e caso necessário correlacionando com o esquema de “posição do relógio”. Os resultados obedecem a Classificação de Richart.

5. NOÇÕES NO TRATAMENTO DAS LESÕES DE COLO UTERINO

A NIC I, correspondente a uma LSIL, permite uma conduta mais expectante, visto que uma pequena parte evolui para NIC II ou NIC III. Opta-se por um seguimento semestral, com coleta de citologia e colposcopia ou DNA-HPV, anualmente. Diante de uma não regressão as lesões, pacientes imunossuprimidas ou NIC I recidivaste devem ser tratadas com métodos ablativos (crioterapia, eletrocoagulação, laser e CAF) ou excepcionais (biópsia por bisturi, conização do colo uterino ou cirurgia com alta frequência CAF), em especial quando a ZT não é visível. A conização apresenta possibilidade de excluir neoplasia invasora no restante da peça cirúrgica, e além de diagnóstica é terapêutica direta nos casos a citologia apresente indícios de invasão da membrana basal. Nas HSIL, o tratamento ablativo é contraindicado (não permite avaliação histológica), e deve ser realizada uma conização ou até mesmo histerectomia (não é a primeira opção). O principal fator de recidiva ou persistência da lesão é a não eliminação da infecção por HPV. O seguimento pós-conização deve ser feito semestralmente com citologia oncológica, colposcopia, DNA-HPV, por 5 anos.

6. CÂNCER DE COLO UTERINO

Ocorre por uma multiplicação desordenada de células anormais, sem controle celular. É o quarto câncer mais comum depois dos cânceres de mama, colorretal e de pulmão. A maioria dos casos ocorre entre 35-50 anos, com pico aos 45 anos. E está altamente relacionado a lesões por HPV de alto risco, em especial o tipo 16 e 18 (responsáveis por mais de 70% dos casos, ocorrendo com maior frequência em regiões com baixos recursos socioeconômicos. Além da infecção por HPV e baixo nível socioeconômico, são fatores de risco para seu desenvolvimento: tabagismo (age no DNA,

favorecendo o desenvolvimento de câncer), imunossupressão (ligado a progressão e controle), uso prolongado de pílula anticoncepcional (por mais de 5 anos), dispositivo intrauterino, multiparidade, comportamento promíscuo (mulher/parceiro), infecções por herpes simples tipo II, infecções por *Clamídia tracomatis*. Sua prevenção baseia-se em dois pilares, vacinação contra o HPV (prevenção primária) e detecção precoce e rastreamento (prevenção secundária) e tratamento.

O tipo mais frequência é o carcinoma de células escamosas, apesar do aumento na incidência do adenocarcinoma. Outros tipos histopatológicos são: adenocarcinoma de célula clara, carcinoma seroso, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células vitreas, carcinoma adenoide cístico, carcinoma adenóide basal, carcinoma de células pequenas, carcinoma indiferenciado.

6.1. QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

O quadro clínico pode ser assintomático ou ser apresentada por dispareunia, sinusorragia, leucorreia fétida e/ou sanguinolenta, dor pélvica (edema unilateral do membro inferior, lombocitália e hidronefrose, todos ipsilaterais ao crescimento tumoral), sangramento vaginal, queda do estado geral, emagrecimento e sintomas urinários (em geral por obstrução). O rastreamento/diagnóstico foi abordado nos **tópicos 2, 3 e 4**.

No exame físico, destaca-se a importância da palpação e inspeção de órgãos pélvicos, de forma bi-manual e retovaginal. Massas hipogástricas podem ser evidentes em invasão do corpo uterino. O toque retal tem um destaque na avaliação dos paramétrios, de extrema importância durante o estadiamento da doença, entretanto, essa avaliação também pode ser realizada com o auxílio da ressonância magnética (melhor exame de imagem, em termos de acurácia, para a avaliação tumoral, e se mostrado superior ao exame clínico), de extrema relevância para o planejamento terapêutico. A ressonância magnética permite, portanto, avaliação da extensão do comprometimento local e regional (linfático) e órgãos vizinhos.

Outros exames subsidiários também são de extrema importância para o acompanhamento e posterior estadiamento, entre eles estão: hemograma,

provas de função renal e hepática, radiografia de tórax (para exclusão ou avaliação de doença metastásica), tomografia de abdome ou pielografia (para avaliar rins e ureteres), cistoscopia e retossigmoidoscopia para suspeita de comprometimento retal ou vesical, além da possibilidade de utilização da ressonância magnética (em especial para paramétrios) ou até mesmo PET (Positron Emission Tomography) para avaliação de linfonodos regionais. Entretanto, para a avaliação de linfonodos retroperitoneais, o padrão-ouro é a avaliação cirúrgica/histológica.

Após a confirmação histopatológica do carcinoma de colo uterino, por biópsia ou conização (diagnóstica e terapêutica), deve ser realizado o estadiamento da doença, indispensável para um planejamento terapêutico e inclusive para o prognóstico.

6.2 ESTADIAMENTO

O câncer de colo uterino pode espalhar-se através de três formas: expansão, linfática e hematogênica. A forma expansiva atinge paramétrios, vagina, útero e órgãos adjacentes (bexiga e reto); A forma linfática atinge os gânglios regionais (seguindo a sequência obturador, ilíaco externo e ilíaco interno, e em sequência, ilíacos comuns e para-aórticos); já a forma hematogênica causa metástases à distância, em especial para pulmão, ossos e fígado.

São comumente utilizadas duas classificações para o estadiamento, pelo TNM/UICC e pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria-FIGO (última atualização em 2018). A nova classificação da FIGO além de levar em conta o aspecto clínico, utiliza achados de imagem e patológicos, quando disponíveis, atribuam o estágio. Já a classificação TNM/UICC utiliza estadiamento o estudo histológico dos órgãos.

Quadro 5
ESTADIAMENTO CO CÂNCER DE COLO UTERINO- FIGO
(2018)

eu	O carcinoma está estritamente confinado ao colo do útero (a extensão para o corpo uterino deve ser desconsiderada)
IA	Carcinoma invasivo que pode ser diagnosticado apenas por microscopia, com profundidade máxima de invasão <5 mm. Imagens e patologia podem ser usadas, quando disponíveis, para complementar os achados clínicos com relação ao tamanho e extensão do tumor
IA1	Invasão estromal medindo <3 mm de profundidade
IA2	Invasão estromal medindo ≥3 mm e <5 mm de profundidade
IB	Carcinoma invasivo com invasão mais profunda medindo ≥5 mm (maior que Estágio IA), lesão limitada ao colo do útero. Envolvimento dos espaços vasculares / linfáticos não altera o estadiamento.
IB1	Carcinoma invasivo ≥5 mm de profundidade de invasão do estroma e <2 cm na maior dimensão
IB2	Carcinoma invasivo ≥2 cm e <4 cm na maior dimensão
IB3	Carcinoma invasivo ≥4 cm na maior dimensão
II	O carcinoma invade além do útero, mas não se estendeu para o terço inferior da vagina ou para a parede pélvica
IIA	Envolvimento limitado aos dois terços superiores da vagina sem envolvimento parametrial
IIA1	Carcinoma invasivo <4 cm na maior dimensão
IIA2	Carcinoma invasivo ≥4 cm na maior dimensão
IIB	Com envolvimento parametrial, mas não até a parede pélvica
III	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina e / ou se estende até a parede pélvica e / ou causa hidronefrose ou rim não funcionante e / ou envolve nódulos linfáticos pélvicos e / ou para-aórticos
IIIA	O carcinoma envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica
IIIB	Extensão para a parede pélvica e / ou hidronefrose ou rim não funcionante (a menos que se saiba ser devido a outra causa)

IIIC	Envolvimento dos gânglios linfáticos pélvicos e / ou para-aórticos, independentemente do tamanho e extensão do tumor
IIIC1	Metástase de linfonodo pélvico apenas
IIIC2	Metástase de linfonodo para-aórtico
4	O carcinoma se estendeu além da pélvis verdadeira ou envolveu (biópsia comprovada) a mucosa da bexiga ou reto. (Um edema bolhoso, como tal, não permite que um caso seja atribuído ao Estágio IV)
IVA	Espalhe para órgãos pélvicos adjacentes
IVB	Espalhe para órgãos distantes

Fonte: FIGO (2018)

6.3 NOÇÕES SOBRE O TRATAMENTO

No estágio IIB já ocorre invasão dos paramétrios. No estágio IIIB já ocorre invasão da parede pélvica.

Tratamento é feito primordialmente por radioterapia e cirurgia, com a quimioterapia de forma auxiliar. Para estágios iniciais são recomendadas as cirurgias, seja por meio da conização ou histerectomia (extrafacial simples, modificada ou radical), com base no estágio e extensão da disseminação.

Para o tratamento do carcinoma *in situ* podem ser inicialmente utilizados crioterapia, LEEP, tratamento com laser ou conização, e caso seja necessário a histerectomia. E em casos de contraindicação cirúrgica pode-se optar pela braquiterapia (também utilizada em tumores localmente avançados). A abordagem por conização é diagnóstica e terapêutica, é diagnóstica quando confirma o câncer ou pode revelar a presença de doenças invasoras, devendo submeter a um novo tratamento, e terapêutica diante de uma peça com margens livre, e que por consequência o tratamento foi efetivo.

Para o estágio IA1 a conização é comumente uma terapêutica efetiva, todavia, ocorrendo a presença de tumor em margem cirúrgica e invasão linfovascular, nesse último sendo indicada a histerectomia modificada associada à linfadenectomia pélvica. Não ocorrendo o desejo de proli ou a impossibilidade, pode ser utilizada uma histerectomia extrafacial total. Para o estágio IA2 é preconizado a histerectomia pélvica associada à linfadenectomia pélvica, em virtude de uma pequena possibilidade de metástases linfonodais,

mas diante do desejo de gestação pode-se utilizar da linfadenectomia com conização (com ressalva para necessidade de acompanhamento ou futuro procedimento). Para os carcinomas invasores (IB1, IB2 e IIA1) é fomentada a realização de histerectomia radical associada à linfadenectomia pélvica. Os tumores IB3 e IIA2 apresentam uma alta probabilidade de requererem radiação adjuvante após cirurgia, em virtude de serem tumores grandes e fator de risco alto para acometimento de linfonodos e paramétrios. O tratamento deve ser individualizado e determinado com base em fatores tumorais, situação do paciente e recursos. Para aqueles pacientes que venham apresentar a necessidade de radioterapia, esse é um procedimento pode ser curativo, adjuvante para prevenir recorrência ou até mesmo paliativos para estágios avançados. Diante de pacientes com estágio IIB- IVA, o acometimento dos paramétrios é um grande limitador para procedimentos cirúrgicos, e a quimiorradiação acaba sendo a conduta padrão na vigência de câncer cervical localmente avançado.

6.4 SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

A atualização sobre câncer de colo uterino da Federação internacional de ginecologia e obstetrícia recomendada o esfregaço de papanicolau à cada 3 meses por 2 anos, e à cada 6 meses nos próximos 3 anos, após terapia para câncer microinvasor, sendo liberada para seguir o cronograma de triagem nacional. Consultas de rotina são recomendadas à cada 3/4 meses por 2/3 anos, seguido de à cada 6 meses por 5 anos e depois anualmente, sendo solicitados exames clínicos para rastrear comorbidades e avaliação de recorrência. Preconiza-se a utilização de exame físico, radiografia de tórax, Tomografia computadorizada e citologia do canal vaginal (apesar de não ser muito efetivo para detecção de recorrência precoce).

REFERÊNCIAS

ANJOS, Saiwori de Jesus Silva Bezerra dos et al. Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 44, n. 4, p. 912-920, 2010.

BHATLA, Neerja; AOKI, Daisuke; SHARMA, Daya Nand;
SANKARANARAYANAN, Rengaswamy. Cancer of the cervix
uteri. **International Journal Of Gynecology & Obstetrics**, [S.L.], v. 143, p.
22-36, out. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12611>.

Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M,
Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011
IFCPC colposcopic nomenclature. In preparation for publication

CAMISÃO, Claudia C. et al. Ressonância magnética no estadiamento dos
tumores de colo uterino. **Radiologia Brasileira**, v. 40, n. 3, p. 207-215, 2007.

CARDIAL, M. F. T. et al. Manual de diagnóstico e condutas em patologias do
trato genital inferior. **Rio de Janeiro: Atheneu**, 2018.

CARVALHO, Newton Sergio de et al. Protocolo Brasileiro para Infecções
Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano
(HPV). **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020790, 2021.

CRONJÉ, H. S. et al. Effects of dilute acetic acid on the cervical smear. *Acta
Cytologica*, v. 41, n. 4, p. 1091- 1094, 1997

DE OLIVEIRA, Carla Cristina Elias; BARBOSA, Ana Marina Reis Bedê.
TÉCNICAS DE RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO PRECOCE DO
CÂNCER DE COLO UTERINO. **Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-
3753)**, v. 2, n. 3, 2014.

De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE et al.
Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a
retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 11(11):1048-56,
2010;

Derchain, Sophie Françoise Mauricette, Longatto Filho, Adhemar e Syrjanen,
Kari Juhani Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. *Revista*

Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]. 2005, v. 27, n. 7
[Acessado 18 Junho 2021] , pp. 425-433. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1590/S0100-72032005000700010>>. Epub 16 Nov 2005.
ISSN 1806-9339. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032005000700010>.

DOS SANTOS ZIMMER, Alexandra; ROSA, Daniela Dornelles. Câncer de colo uterino. **Rev. Bras. Oncologia Clínica**, v. 4, n. 12, p. 27-31, 2007.

FERREIRA, Amanda Leal et al. **O significado da expressão de p16INK4A e Ki-67 em biópsia de neoplasia intraepitelial cervical de grau II**. 2018. Tese de Doutorado.

INCA. Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro, 2016.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *British Medical Journal*, v. 293, n. 6548, p. 659-664, 1986.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. Lyon: WHO; IARC, 2007. 636p. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 90).

Kemp CGM, Sakano CRSB, Martins NV. Citologia Oncótica – Técnica, Melhora e Controle de Qualidade. In: Martins VN, Ribalta JCL. *Patologia do Trato Genital Feminino Inferior*. São Paulo: ROCCA; 2005.p.416-418, 420-423.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais. 2012.

MOURA, Lívia de Lima; CODEÇO, Claudia Torres; LUZ, Paula Mendes. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. e210001, 2020.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathology*, v. 123, n. 5, p. 271- 81, 2015.

PAL, Asmita; KUNDU, Rita. Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 3116, 2020.

PASSOS, E.P.; RAMOS, José Geraldo Lopes ; MARTINS-COSTA, S. ; MAGALHÃES, José Antônio ; MENKE, CARLOS ; FREITAS, Fernando . Rotinas em Ginecologia. 7ª. ed. Porto Alegre: ARTMED, 2017. v. 1. 729p .

PRIMO, W. Q. S. P.; CORRÊA, Frederico José Silva; BRASILEIRO, Jean Pierre Barguil. Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília. **Brasília: Luan Comunicação**, 2017.

SILVA, C. H. M.; LIMA, M. I. M. ; MELO, V. H. ; LODI, C. T. C. . MANUAL SOGIMIG DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR e COLPOSCOPIA. 1. ed. Rio de Janeiro: MEDBOOK - Editora Científica Ltda, 2018. v. 1. 228p .

STELZLE, Dominik et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. **The Lancet Global Health**, v. 9, n. 2, p. e161-e169, 2021.

SUNDSTRÖM, Karin; ELFSTRÖM, K. Miriam. Advances in cervical cancer prevention: Efficacy, effectiveness, elimination. 2020.

URBANETZ, A. A. Ginecologia e Obstetrícia Febrasgo para o Médico Residente. **São Paulo**, p. 1152-1169, 2016.

WANG, Renjie; PAN, Wei; JIN, Lei; HUANG, Weiming; LI, Yuehan; WU, Di; GAO, Chun; MA, Ding; LIAO, Shujie. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: opportunity and challenge. **Cancer Letters**, [S.L.], v. 471, p. 88-102, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.039>.



" NÃO BASTA SABER, É
PRECISO TAMBÉM APLICAR;
NÃO BASTA QUERER, É
PRECISO TAMBÉM FAZER."

JOHANN GOETHE

18

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO E CÂNCER DE VULVA

Rafaella Silva Alcantara
José Humberto Belmino Chaves

CÂNCER DE VULVA

1. VULVA INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O câncer invasivo de vulva é considerado raro e pode se desenvolver a partir das Neoplasias Intraepiteliais Vulvares (NIV). Estas NIV são lesões do epitélio escamoso, contudo só passam a ser precursoras de câncer invasivo caso avancem para a membrana basal. Nos últimos anos, foi observado um aumento das NIV, fato associado ao aumento das ISTs, em especial à infecção por HPV, reduzindo, inclusive, a idade de manifestação das NIV de 50 para 39 anos desde 1980.

O câncer invasivo de vulva corresponde a somente 5% de todas as malignidades do trato genital inferior (TGI). Cerca de 90% dos casos são carcinoma de células escamosas de bom prognóstico e, geralmente, com diagnóstico precoce. Em pacientes mais jovens, geralmente é induzido pelo HPV, e em pacientes mais idosas geralmente é deflagrado por processo

inflamatório crônico. Contudo, por vergonha, muitas mulheres de idade avançada postergam a ida ao ginecologista, comprometendo o prognóstico.

O perfil e os fatores de risco para Câncer Invasivo de Vulva se assemelham aos de NIV, especialmente quanto ao perfil etário das mulheres. Contudo, o HPV tem maior relação com NIV, presente entre 70% a 80% delas, do que com câncer francamente invasivo, presente entre 20% a 50% neste.

2. FISIOPATOLOGIA

As NIV eram classificadas em graus 1, 2 e 3. Contudo, foram reclassificadas pela International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), em 2004, com a retirada do grau 1, mais relacionado a HPV não oncogênico, e com a fusão dos graus 2 e 3, ficando, dessa forma, restrito às lesões de alto grau. Como o HPV é positivo em cerca de 40% nas amostras de câncer vulvar no mundo, essas lesões são tratadas.

Dessa forma, a classificação atual é:

- Tipo Usual: perfil verrucoso, basaloide ou misto.
 - Perfil: mulheres mais jovens < 55 anos, associação com tabagismo, ISTs, imunossupressão e Infecção oncogênica por HPV.
- Tipo Diferenciado: Corresponde de 2% a 10% das lesões NIV.
 - Perfil: Mulheres mais idosas entre 55 e 85 anos, pós-menopáusicas. Correspondem a cerca de 10% dos casos de NIV e aproximadamente 25% das pacientes são tabagistas.
 - Infecção por HPV oncogênico é rara nesse tipo.
 - Maior probabilidade de evoluir para carcinoma de células escamosas.
- Não classificado: Raro.

Quanto aos subtipos histológicos do câncer de vulva, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a NIV clássica como precursora dos tipos basaloide e bowenoide. Já a NIV diferenciada é a lesão precursora do tipo queratinizante, o tipo mais comum.

Quadro 1

Tipos histológicos do Câncer de Vulva

Carcinoma:

- Epidermóide (escamoso): Queratinizante; Basalóide e Condilomatoso
- Carcinoma basocelular;
- Condiloma gigante de Buschke-Lowenstein

Melanoma

Adenocarcinoma

Sarcoma

Metástases

Extensão de tumores da glândula de Bartholin e da uretra

Fonte: Adaptada de Primo (2017).

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As lesões causadas pela NIV de caráter significativo e pelo câncer invasivo de vulva são geralmente bem visíveis a olho nu, identificadas pela própria paciente, e podem consistir em úlcera persistente, alteração de cor e textura, mudança de simetria na arquitetura vulvar, tumorações nodulares ou verrucosas (HOFFMAN, 2014).

Nas NIV as lesões têm padrões específicos de acordo com o tipo ao qual pertencem:

1. NIV Tipo Usual: São multifocais, costumam envolver o períneo e ser mais volumosas e com pigmentação escura, mas podem ser planas e brancas.
2. NIV Tipo Indiferenciada: São unifocais e podem ser ulcerados, papulo-verrucosa ou uma placa hiperkeratótica, muito associadas a líquen escleroso ou hiperplasia de células escamosas da vulva.

Além das lesões, a paciente pode relatar: prurido, sangramento, corrimento, ardência, dor, desconforto ao urinar. O prurido vulvar é o mais frequente, mas 20% são assintomáticas.

Imagem 1

Diferentes estágios do Câncer de Vulva



Fonte: Cedidas pelo orientador Prof. Dr. Humberto Belmino Chaves.

4. DIAGNÓSTICO

O exame padrão é a Vulvoscopia, exame que amplia e melhora a visualização das lesões, permitindo biópsia. Deve-se avaliar extensão, morfologia, vascularização, localização, cor, margem e superfície da lesão. A biópsia dá diagnóstico definitivo e a amostra deve conter a lesão no epitélio superficial e o estroma subjacente, de modo a determinar o grau de invasão da lesão. O diagnóstico é feito pela análise histológica de peça biopsiada e, só assim, é iniciado o tratamento tópico. Em tumores maiores, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou PET podem auxiliar na investigação da invasão do tumor.

Após confirmação histológica de carcinoma invasivo, é necessário analisar a extensão da doença e outros quadros associados, confirmar se há ou não extensão para outros órgãos, como sistema urogenital, região anal, linfonodos da região inguinal.

5. TRATAMENTO

Nas neoplasias intraepiteliais vulvares, o tratamento depende do potencial neoplásico da lesão. A NIV I ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau não requer tratamento. Nas NIV II e NIV III, a remoção cirúrgica é o método de escolha, para que o estudo histológico da peça cirúrgica afaste a possibilidade de invasão, nem sempre evidente ao exame clínico. É fundamental pensar na preservação da anatomia e da função da vulva, portanto, os objetivos vão além da remoção da lesão para prevenção de doença invasiva. A excisão pode ser simples (vulvectomy parcial simples), vulvectomy radical parcial ou vulvectomy radical total. A escolha do procedimento depende do grau de estadiamento do tumor, da idade e da clínica da paciente.

A tendência atual para o tratamento do câncer de vulva é individualizar os casos e enfatizar ressecções cirúrgicas mais conservadoras. Dessa forma a intervenção vai desde uma excisão com margens amplas para tumores ≤ 1 mm de invasão, até a vulvectomy radical com linfadenectomia inguinal bilateral. A quimioterapia e radioterapia associadas têm sido indicadas nos casos de cânceres localmente avançados ou recidivados. Nos casos de tumor localmente avançado alguns estudos apontam regressão de até 70% do tumor, o que propicia realização de cirurgias menos mutiladoras.

6. ESTADIAMENTO

Quadro 2

Estadiamento do Câncer de Vulva pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO
0	Carcinoma in situ ou intraepitelial.
I	Tumor confinado à vulva e/ou períneo, com menos de 2 cm de tamanho. Ausência de metástases em linfonodos.
IA	– Tumor com 2 cm ou menos de tamanho e invasão estromal inferior a 1 mm. Ausência de metástases em linfonodos.
IB	Tumor com 2 cm ou menos de tamanho e invasão estromal superior a 1 mm. Ausência de metástases em linfonodos.
II	Tumor confinado à vulva e/ou períneo, com mais de 2 cm de tamanho. Ausência de metástases em linfonodos.
III	Tumor de qualquer tamanho com: – Comprometimento de uretra e/ou vagina e/ou ânus; e – Comprometimento de linfonodos unilaterais.
IIIA	Com um linfonodo comprometido com mais de 5mm, ou com um ou dois linfonodos comprometidos com menos de 5mm.
IIIB	Com dois ou mais linfonodos comprometidos com mais de 5mm, ou com três ou mais linfonodos comprometidos com menos de 5mm.
IIIC	Linfonodos positivos com invasão extracapsular.
IVA	Tumor que independe do tamanho, mas com comprometimento da uretra e/ou vagina e/ou ânus e presença de linfonodos regionais bilaterais.
IVB	Qualquer metástase a distância, incluindo linfonodos pélvicos.

Fonte: Adaptado do Hacker, Neville e Van Der Velden (2012).

7. PREVENÇÃO

A prevenção consiste em mitigar os fatores de risco associados, como cessar o tabagismo, melhorar o estado imune e tomar a vacina contra os tipos mais oncogênicos do HPV disponíveis pelo SUS para meninas entre 9 e 14 anos e meninos entre 11 e 14 anos. Outra forma de prevenção são as visitas regulares ao ginecologista e o conhecimento do próprio corpo que pode ser, ainda, um tabu entre as gerações mais antigas.

8. PROGNÓSTICO

A recidiva das NIV é comum em até 30% dos casos, por influência da ação do tabagismo, das lesões com aspecto multifocal e das margens que ficam comprometidas cirurgicamente. Desta forma, é importante associar o tratamento com a investigação colposcópica do colo uterino e da vagina, independente da citologia do colo do útero estar normal, visto que o segmento é a parte mais importante do tratamento. Após o tratamento de NIV, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda reavaliação aos 6 e 12 meses e após isso, manter uma inspeção.

Quanto ao Câncer de Vulva, é imprescindível a detecção dos fatores prognósticos, como a metástase linfonodal que é, isoladamente, o fator mais importante, visto que a metástase do linfonodo inguinal já condiz com redução em 50% da sobrevida a longo prazo e as margens cirúrgicas, pois quanto maior, menor a chance de recorrência, sendo preferível de 1 a 2 cm.

CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

1. INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Na prática médica, Hiperplasia Endometrial (HE) e Câncer de Endométrio (CE) encontram-se relacionados, visto que há risco, mesmo que a longo prazo, de desenvolvimento de CE a partir de HE.

O Câncer de endométrio é um assunto de grande relevância na atualidade, sendo a 2º neoplasia do Trato Genital Inferior (TGI) mais incidente no mundo (BRAY, 2018). No Brasil, foram estimados, para cada ano entre 2018 e 2019, 6.600 novos casos, o que se aproxima de 6,22 casos a cada 100 mil mulheres. Embora a maioria dos casos se dê durante a pós-menopausa, nos Estados Unidos, 14% destes correspondem a mulheres na pré-menopausa, sendo 5% em mulheres com menos 40 anos de idade.

1.2 CONCEITO

A Hiperplasia Endometrial caracteriza-se pela proliferação das glândulas endometriais, desequilibrando a relação glândula e estroma que é característica da fase proliferativa do ciclo feminino. A causa base para grande parte das HE é devido à estimulação crônica do endométrio por estrógenos endógenos ou exógenos na ausência de oposição suficiente de progesterona. A HE é responsável por cerca de 15% dos sangramentos pós menopausa e possui tratamento prático e bom prognóstico.

1.3 CLASSIFICAÇÃO

1.3.1 HIPERPLASIAS ENDOMETRIAIS

As HE são classificadas em 2 grupos, segundo a OMS, em 2014:

- HE Benigna ou Sem Atipia (HSA): É policlonal e difusa por estimulação estrogênica excessiva sem oposição da progesterona.

- HE atípica ou Neoplasia Intraepitelial do Endométrio (NIE): É monoclonal e acredita-se que são precedidas com até anos de antecedência por alterações genômicas nas células endometriais que vão se acumulando, podendo ficar latentes por muitos anos antes de se manifestar. Os estrógenos seriam promotores dessa manifestação e os progestágenos supressores. É mais propensa a evoluir para CE entre 10 e 15 anos, em média.

1.3.2 CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

O CE é funcionalmente classificado em 2 grupos, segundo a OMS, em 2014:

- Tipo I: Estrógeno dependentes, associados a HE.
 - Perfil: obesas e pós menopausa.
 - Tipo histológico mais comum: Carcinoma endometriode de baixo grau.
 - Diagnóstico geralmente é precoce e tem bom prognóstico, com taxa de sobrevida geral em 5 anos de cerca de 85%. Correspondem a cerca de 85% dos casos.
- Tipo II: Independentes de estrógeno. Associados à atrofia do endométrio.
 - Tipos histológicos clinicamente mais agressivos, como o Carcinoma Seroso e o Carcinoma de Células Claras, estão associados a prognóstico mais reservado.

Existe possibilidade de padrões histológicos mistos.

1.4 FATORES ASSOCIADOS

Vários fatores se relacionam com a incidência do CE, como nuliparidade, menarca precoce, aumento da expectativa de vida e, consequentemente, do número de mulheres na pós menopausa, além da prevalência da obesidade. O CE também está associado a fatores genéticos, como a Síndrome de Lynch, sendo o 2º câncer mais frequente dessa síndrome e a Síndrome de Cowden. O uso de Tamoxifeno também é um fator de risco para CE, especialmente os tipos histológicos Seroso, Endometriode de alto grau e Carcinossarcomas.

Quadro 3

Classificação histológica dos carcinomas endometriais (OMS-2014)

Adenocarcinoma endometrióide
Carcinoma mucinoso
Carcinoma seroso
Carcinoma de células claras
Carcinoma escamoso
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma misto

Fonte: Adaptada do Tratado de Ginecologia da Febrasgo (2019)

2. FISIOPATOLOGIA

Quando analisamos a fisiopatologia da HE e do CE, é imprescindível explanar acerca de alguns dos mecanismos de aumento de estrógenos sem oposição de progestágenos.

- Tumores funcionais, como o Tumor de Célula da Granuloma, responsável pela produção de estrógenos.
- Perimenopausa com aumento de FSH, diminuição da reserva ovariana e ciclos anovulatórios frequentes. É importante lembrar que em mulheres pré-menopáusicas, estrogênio elevado vai desregular o eixo hipotálamo-hipófise-ovários, o que gera oligo-ovulação ou anovulação.
- Obesidade: Na pós menopausa é o tecido adiposo o principal local de síntese de estrógeno, pois são os maiores responsáveis pela síntese da enzima aromatase que converte andrógenos em estrógenos.
- Síndrome do ovário policístico (SOP): Cursa com hiperinsulinemia, aumento da relação LH/FSH, excesso de andrógenos e ciclos anovulatórios.

- Iatrogênico: O uso de tamoxifeno (fármaco utilizado no tratamento do câncer de mama) aumenta o risco de CE pelo leve efeito estrogênico sobre o endométrio, especialmente em mulheres pós-menopáusicas.

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O sinal clínico mais comum é o sangramento.

Mulheres pós-menopáusicas: sangramento que iniciou há no mínimo 12 meses desde o último período menstrual, caso não faça nenhuma terapia de reposição hormonal.

Mulheres pré-menopáusicas: sangramento entre as menstruações ou aumento de duração do período menstrual, com irregularidades que podem sugerir anovulação crônica.

Contudo, é importante ter cautela, embora o sangramento endometrial pós-menopausa esteja presente em cerca de 90% das mulheres com CE, apenas cerca de 9% das mulheres que tem esse sangramento são diagnosticadas com CE.

4. DIAGNÓSTICO

O processo de investigação e diagnóstico dessa mulher envolve identificar os fatores de risco e os sintomas relacionados.

- Anamnese com foco em identificação das comorbidades, questionar o histórico familiar, buscando fatores de risco genéticos como a Síndrome de Lynch.
- Exame físico completo, com exame pélvico bimanual para avaliar o tamanho e a mobilidade do útero.
- Exame especular para melhor visualização do colo do útero e vagina. Deve avaliar a aparência de colo do útero e canal vaginal, é possível visualizar se o tumor não está se projetando para o colo do útero, em direção à vagina.
- Ultrassonografia (US) transvaginal é o exame inicialmente solicitado para ver se há aumento da espessura endometrial que possa ser atribuído ao sangramento. Embora mulheres que usam reposição

estrogênica possam ter espessura endometrial maior que 5mm sem HE, elas ainda devem ser investigadas.

- Biópsia do revestimento endometrial é o exame definitivo para confirmar o diagnóstico de CE e a histeroscopia é o exame padrão ouro, pois permite a visualização do endométrio para escolher o melhor local de biópsia.

Segundo o *guideline* recente da British Gynaecological Cancer Society, diante do sangramento pós menopausa, deve-se investigar com biópsia caso o espessamento seja maior ou igual a 4mm ou menor que 4 mm apenas se houver recorrência de sangramento. A biópsia pode ser feita no ambulatório e, para aquelas com contraindicação, pode-se lançar mão de histeroscopia cirúrgica.

Para as mulheres com Síndrome de Lynch diagnosticada, é importante fazer acompanhamento com US transvaginal e biópsia de endométrio desde os 35 anos, anualmente, até a realização da histerectomia com salpingooforectomia profilática.

O uso de tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e positron emission tomography TC (PET-TC) são mais usados em pré operatórios com suspeita de metástase, funcionais na detecção de possíveis linfonodos acometidos. A imagem nessas situações pode revelar irrissecável doença, exigindo tratamento primário com radioterapia (RT) e / ou quimioterapia, ou dar aos provedores a oportunidade de aconselhar pacientes sobre a necessidade de uma cirurgia mais invasiva (por exemplo, laparotomia e citorredução).

5. ESTADIAMENTO

Existe o estadiamento cirúrgico, mas não há um modelo que defina quem se beneficiaria clinicamente dele, pois mesmo em estágios iniciais, o estadiamento identifica doença em estágio avançado em 20% dos casos.

Quadro 4

Estadiamento do Câncer de Endométrio da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO
I	Tumor fica limitado ao corpo do útero
IA	Tumor fica limitado ao endométrio ou menos de 50% de invasão miometrial
IB	Invasão miometrial menor ou igual a 50%
II	Tumor invade o estroma cervical, mas não se estende para além do útero
III	Tumor com extensão local e/ou regional
IIIA	Tumor que envolve a serosa uterina e/ou anexos
IIIB	Envolvimento parametrial ou vaginal
IIIC	Metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos
IIIC1	Metástase para linfonodos pélvicos
IIIC2	Metástase para linfonodos para-aórticos com ou sem metástases para linfonodos pélvicos
IV	Metástases intra ou extra-abdominais
IVA	Invasão da bexiga ou mucosa intestinal
IVB	Metástases a distância, incluindo metástase intra-abdominal e/ou para linfonodos inguinais

Fonte: Adaptado de Yoshida, Sarian e Andrade (2018).

6. TRATAMENTO

6.1 MANEJO INICIAL DA HE

O tratamento base é com progestágenos e mudança dos fatores de risco, como a obesidade, por exemplo. O progestágeno pode ser via oral, tratamento de 2º linha, ou pela introdução de Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (SIU), tratamento de 1º linha. A terapia dura cerca de 6 meses, mas há indicação de manter o SIU para evitar recorrência.

6.1.1 Hiperplasia Benigna ou Sem Atipia (HSA):

Abordar fatores de risco, introduzir terapia medicamentosa, realizar biópsia endometrial a cada 6 meses. A histerectomia só é indicada nos seguintes casos: quando há progressão para NIE, quando não há regressão histológica após 1 ano de tratamento, quando há recidiva após término do tratamento ou quando há persistência do sangramento.

6.1.2 Hiperplasia Atípica ou NIE:

Histerectomia total ou manter o tratamento usado para HSA caso a cirurgia seja contraindicada, caso a paciente deseje preservar a gravidez ou caso seja contraindicada a cirurgia. Biópsia endometrial a cada 3 meses. Reavaliar o tratamento em casos de regressão, progressão ou persistência. A histerectomia total com ou sem salpingooforectomia bilateral é uma opção segura tanto para exclusão de câncer como para o tratamento da condição pré-maligna. Após 2 biópsias consecutivas normais, o seguimento é anual.

6.2 MANEJO DO CE:

6.2.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO:

O tratamento mais empregado em todo o mundo é o cirúrgico e pode, em algumas situações, ser acompanhado de radioterapia.

A cirurgia compreende:

- Citologia peritoneal,
- Histerectomia total,
- Salpingo-ooforectomia bilateral

- Linfadenectomia: nem sempre é feita quando o tumor é grau 1, sem invasão para o colo do útero e miométrio e tem tamanho menor que 2 cm.

Fazer ou não radioterapia e quimioterapia complementar é um critério analisado após o estudo histológico das peças cirúrgicas. A radioterapia exclusiva pode ser o tratamento de escolha quando o risco cirúrgico para o paciente é muito alto, lembrando que a maioria das pacientes tem idade avançada.

6.3 TRATAMENTO CONSERVADOR PARA MANUTENÇÃO DA FERTILIDADE:

A possibilidade está disponível apenas para mulheres com HSA, ou aquelas cuidadosamente selecionadas com NIE ou com adenocarcinoma de grau 1 sem invasão miometrial ou menor que 50% na ressonância magnética. Não pode haver contra-indicação à terapia hormonal.

É fundamental tornar claro para a paciente todos os riscos possíveis envolvidos no processo e que o tratamento conservador pode não funcionar. O tratamento é com SIU liberador de levonorgestrel como primeira linha e o progestágeno oral como segunda linha. Além disso, a paciente deve ser submetida a biópsia endometrial a cada 3 meses e, após duas negativas, a cada 6 ou 12 meses, até a realização da histerectomia total.

7. PREVENÇÃO

7.1 INDICAÇÕES DE RASTREIO

Não há indicação de rastreio para mulheres de risco médio ou aumentado. Ambos, The American College of Obstetrics e Society of Gynecologic Oncology estão em acordo de que a triagem de rotina para CE não deve ser realizada.

7.2 ORIENTAÇÕES

O protocolo é manter essas mulheres informadas sobre o risco e os sintomas do câncer de endométrio, em especial o sangramento. Contudo, em mulheres com Síndrome de Lynch presentes em familiares de até 3º grau em no mínimo duas gerações sucessivas, deve-se fazer rastreio anual com coleta de amostra endometrial, nesse caso, a histerectomia profilática é uma alternativa.

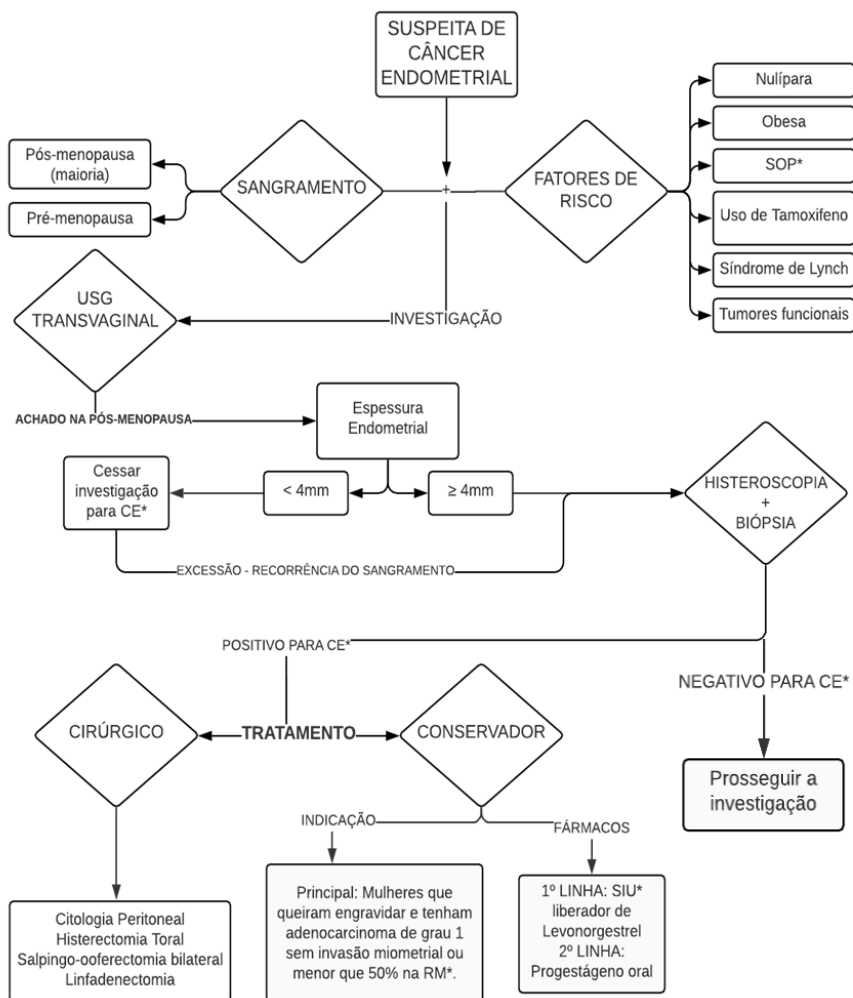
8. PROGNÓSTICO

O risco de progressão de Hiperplasia benigna para CE é menor que 5% em 20 anos, visto que maioria tem regressão espontânea. Os índices totais de regressão clínica e patológica com terapia com progestogênio ultrapassam os 90%.

O prognóstico do Câncer de Endométrio depende de várias variáveis e a taxa de sobrevida se relacionam diretamente com o estadiamento do tumor. Na maioria dos recém diagnosticados o prognóstico é bom, com uma taxa de sobrevida relativa de 5 anos de 81,1%.

Fluxograma 1

Resumo da investigação e manejo do Câncer de Endométrio



Fonte: Elabora pelo autor com base em textos do Tratado de Ginecologia da Febrasgo (2019).

REFERÊNCIAS

BARTOSCH, C.; CLARKE, B.; BOSSE, T. **Gynaecological neoplasms in common familial syndromes (Lynch and HBOC)**. Pathology, v. 50, n. 2, p. 222–237, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu>. Acesso em: 4 jun. 2021.

BRAY, F. et al. **Global cancer statistics 2018**: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

FRODING, L. et al. **Workup, treatment and follow-up of vulva cancer**. Ugeskrift for Laeger, v. 181, n. 34, p. V04190216, 2019.

GONÇALVES, W. J. et al. **Câncer de vulva e vagina**. In: CESAR, E. F. et al. (org.). Tratado de Ginecologia Febrasgo. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

HACKER, N. F.; EIFEL, P. J.; VAN DER VELDEN, J. **Cancer of the vulva**. International Journal of Gynecology & Obstetrics, v. 119, p. S90–S96, 2012.

HOFFMAN, Barbara L. et al. **Ginecologia de WILLIAMS**. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2014.

PLAZA-PARROCHIA, F. et al. **Endometrium and steroids, a pathologic overview**. Steroids, v. 126, p. 85–91, 2017.

PASSARELLO, K.; KURIAN, S.; VILLANUEVA, V. **Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care**. Seminars in Oncology Nursing, v. 35, n. 2, p. 157–165, 2019.

PRIMO, W. Q. S. P.; CAMPBELL, L. M. **Câncer de vulva**. In: PRIMO, W. Q. S. P.; CORRÊA, F. J. S.; BRASILEIRO, J. P. B. (org.). Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília. 2º ed. Brasília, 2017. p. 437-447.

PRIMO, W. Q. S. P. **Lesões pré-invasivas da vulva, vagina e colo uterino.** In: CESAR, E. F. et al. (org.). Tratado de Ginecologia Febrasgo. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

PRIMO, W. Q. S. P. **Neoplasia Intraepitelial Vulvar.** In: PRIMO, W. Q. S. P.; CORRÊA, F. J. S.; BRASILEIRO, J. P. B. (org.). Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília. 2º ed. Brasília, 2017. p. 427-435.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS.
Management of endometrial hyperplasia. RCOG/BSGE Joint Guideline: Green-top Guideline n. 67, 2016. Disponível em:
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf. Acesso em: 6 jul. 2021.

SINGH, S.; RESNICK, K. E. **Lynch Syndrome and Endometrial Cancer.** Southern Medical Journal, v. 110, n. 4, p. 265–269, 2017.

SUNDAR, S. et al. **BGCS uterine cancer guidelines:** Recommendations for practice. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, v. 213, p. 71–97, 2017.

TRINDADE, E. S. **Hiperplasia Endometrial e Câncer de Endométrio.** In: PRIMO, W. Q. S. P.; CORRÊA, F. J. S.; BRASILEIRO, J. P. B. (org.). Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília. 2º ed. Brasília, 2017. p. 493-517.

TZUR, T.; KESSOUS, R.; WEINTRAUB, A. Y. **Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer.** Archives of Gynecology and Obstetrics, v. 296, n. 1, p. 5–14, 2017.

URICK, M. E.; BELL, D. W. **Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer.** Nature Reviews Cancer, v. 19, n. 9, p. 510–521, 2019.

WEINBERG, D.; GOMEZ-MARTINEZ, R. A. **Vulvar Cancer**. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, v. 46, n. 1, p. 125–135, 2019.

YOSHIDA, A.; SARIAN, L. O. Z.; ANDRADE, L. A. L. A. **Hiperplasia endometrial e câncer do corpo uterino**. In: CESAR, E. F. et al. (org.). *Tratado de Ginecologia Febrasgo*. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.



19

TUMORES ANEXIAIS E CÂNCER DE OVÁRIO

Luiz Paulo de Souza Prazeres
Felipe Oliveira de Albuquerque

1. INTRODUÇÃO

Uma massa pélvica pode ter diferentes origens, como gastrointestinais, urológicas, porém a maioria são de natureza ginecológica. Dentre as causas ginecológicas, os tumores nas estruturas *anexas* (do latim “adnectere”, que significa o “que se unem”) podem acometer, de forma maligna ou benigna, os ovários, tubas uterinas ou regiões em torno desses órgãos. Nesse caso, é imprescindível acompanhar os achados epidemiológicos para uma conduta adequada, considerando, principalmente, a idade e o potencial de malignidade. Em geral, os casos mais preocupantes cursam com malignidade e concentram-se na faixa etária das meninas abaixo dos 9 anos, onde o tumor mais frequente é o de *células germinativas*. Já na adolescência, o *cisto dermoide* corresponde a quase metade dos casos de massas anexiais. Na gravidez, os estudos podem divergir de acordo com a população analisada, a rotina das ultrassonografias de pré-natal e com o tipo do parto. Nesses casos, os números podem ser superiores onde a média de ultrassonografias realizadas for mais elevada, bem como onde o parto cesáreo seja preferencial. Isso porque o diagnóstico assintomático costuma acontecer de forma aleatória,

no acompanhamento pré-natal. Também há 20-30% de chance de malignidade em massas anexiais em mulheres no período pós-menopausa. Não obstante, entre os tumores anexiais, predominam quadros benignos, com destaque para os *cistos funcionais*.

Em contrapartida à epidemiologia bem variável das massas anexiais, os números do *câncer ovariano* são conhecidos e temidos há décadas: o sétimo tipo de câncer mais comum no mundo; dentre as causas ginecológicas, é terceira neoplasia mais comum em países em desenvolvimento; e com relação à mortalidade, é a principal causa de morte por neoplasia maligna do trato genital feminino nos países desenvolvidos. Essa neoplasia predomina em mulheres com idade avançada, e possui relação com o tabagismo, endometriose, síndrome dos ovários policísticos e infertilidade.

2. FISIOPATOLOGIA

Não há evidências definitivas sobre a origem das massas anexiais, mas existem teorias específicas para alguns tipos. Por exemplo, acredita-se que a formação anormal dos folículos ovarianos pode resultar nos *cistos funcionais*. A teoria da menstruação retrógrada, baseada no refluxo do sangue menstrual (com células endometriais advindas da descamação) que se espalha na região pélvica, é considerada como possível responsável pela formação dos *endometriomas*. O componente hereditário tem grande valor na gênese do câncer de ovário e da tuba de falópio, podendo ser decorrente de mutações nos genes BRCA 1 e 2, pela deficiência da recombinação homóloga, bem como associada à síndrome de Lynch. Com relação ao câncer ovariano, existem três tipos e 6 subtipos histológicos principais de carcinomas, dos quais o tipo *seroso de alto grau* corresponde a quase 80%:

- Epitelial (95%)
 - Seroso de alto grau;
 - Seroso de baixo grau;
 - Endometriode;
 - Mucinoso;
 - Células claras.
- Células germinativas.

- Estroma gonadal e cordão sexual.

Devido à transformação hormonal no tecido adiposo (aumento da atividade da enzima aromatase), a associação entre fatores dietéticos e a obesidade configura fatores de risco importantes para o câncer de ovário. Nessa perspectiva, o sedentarismo pode ser decisivo na evolução do quadro, considerando, por exemplo, que mulheres que passam longos períodos do dia sentadas (mais de três horas), já têm um risco aumentado de desenvolver a doença. O ambiente também influencia no prognóstico das neoplasias, e por isso estudos destacam a exposição ao ar poluído de áreas industriais como fator de risco.

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os casos tumores benignos assintomáticos são maioria. Na presença de sintomas, geralmente recentes, de início súbito, e persistentes, o risco de malignidade é superior. Nos casos de câncer ovariano, os sintomas costumam ser inespecíficos nos primeiros 12 meses, cursando com fadiga, perda de peso inexplicada e sintomas gástricos. Sintomas abdominais mais específicos incluem o aumento do volume abdominal, dor pélvica, sangramento uterino anormal e sensação de barriga cheia. A apresentação aguda também pode cursar com ascite, derrame pleural e obstrução intestinal.

Figura 1
Achados clínicos sugestivos de malignidade.

Sintomas	Achados do exame clínico
Dor (pélvica, abdominal ou lombar), empachamento, aumento do volume abdominal, sintomas múltiplos, sintomas persistentes	Emagrecimento, massa anexial grande, massa fixa com irregularidades, presença de nodulações na reflexão reto-uterina, ascite, implante na cicatriz umbilical (Sinal de Sister Mary Joseph), edema de membros inferiores

Fonte: FEBRASGO, 2020.

4. DIAGNÓSTICO

A maioria dos casos são assintomáticos ou não diagnosticados, então a real incidência dessas alterações ainda é desconhecida (FEBRASGO, 2020). Os casos sintomáticos costumam ser diagnosticados nas complicações clínicas, como o abdome agudo por torção ou ruptura de cistos anexiais. A presença concomitante de febre e vômitos, por exemplo, pode sugerir o diagnóstico diferencial de abscesso tubo-ovariano, em mulheres adultas. Por isso, o histórico clínico e ginecológico detalhado também pode ser decisivo para o diagnóstico, permitindo a identificação de fatores de risco para malignidade. Na abordagem diagnóstica deve incluir obrigatoriamente uma ultrassonografia abdominal (USG abdominal) ou transvaginal (USG-TV), aliado a exames específicos como a alfafetoproteína e o LDH, em suspeita de tumor de células germinativas) ou CA-125 (na suspeita de neoplasia ovariana). O USG com doppler permite visualizar alterações de fluxo sugestivas de malignidade, e deve ser solicitado quando disponível. Nas mulheres em idade reprodutiva, é importante descartar gestação ectópica através do Beta-HCG.

Nas gestantes, o diagnóstico deve ser considerado logo na primeira consulta do pré-natal, com a identificação de massas de grandes dimensões ao exame físico, ou na ultrassonografia. Por esse motivo, o diagnóstico costuma ser acidental, durante a realização dos exames de rotina. Ou seja, as massas anexiais podem ocorrer em mulheres de todas as faixas etárias, geralmente com quadros benignos assintomáticos e de diagnóstico acidental, com epidemiologia variável.

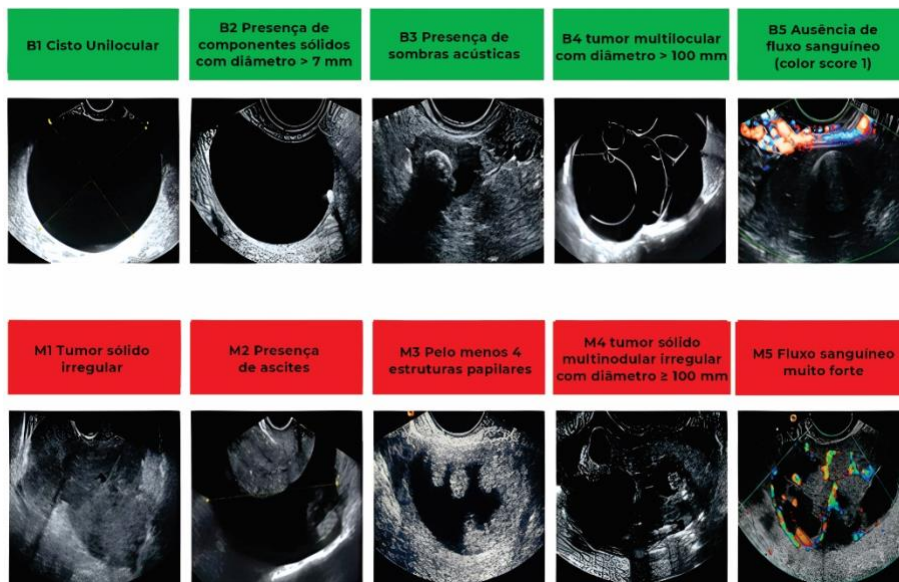
O diagnóstico precoce do câncer ovariano é decisivo para a sobrevida. A dosagem do marcador CA-125 está elevada no início da maioria dos casos, mas por ser um marcador inespecífico, está indicado apenas nas mulheres com alto risco. Nesses casos, o acompanhamento com USG-TV do primeiro ao décimo dia do ciclo, com dosagem de CA-125 após o quinto dia do ciclo, deve ser iniciado aos 30 anos (ou 5-10 anos antes da idade do familiar com diagnóstico mais jovem de câncer de ovário) e repetido a cada 6 meses. Contudo, o diagnóstico definitivo é histopatológico, na biópsia após remoção cirúrgica de um ovário, trompa ou de parte do peritônio. Nos casos de suspeita de câncer de ovário epitelial, o procedimento cirúrgico padrão é a histerectomia extrafascial total e salpingooforectomia bilateral, com dissecação de linfonodos pélvicos e paraórticos, seguido do estadiamento TNM / FIGO 2017. Também

é realizado lavado pélvico e da superfície do diafragma, bem como omentectomia.

5. A AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA É DEFINITIVA

Para descrever com segurança as massas anexiais e diferenciar quadros benignos e malignos, a avaliação ultrassonográfica de qualidade pelo médico é fundamental. Nesse sentido, para diminuir a possibilidade de divergências nos achados, e fortalecer a credibilidade das descrições por diferentes profissionais, um conjunto de centros médicos europeus (Bélgica, Suíça, França, Inglaterra, Itália) se reuniu para definir padrões que auxiliassem a descrição ultrassonográfica. Dessa maneira, em 1999, foi instituído o grupo IOTA (International Ovarian Tumor Analysis), responsável por estudar e atualizar a interpretação médica na ultrassonografia, essencial para guiar a conduta prática na abordagem das massas anexiais. Para tal finalidade, o grupo analisou dados clínicos e ultrassonográficos de mais de 1000 mulheres e validou sua primeira normativa em 2008, intitulada “As 10 regras simples”, composto por 5 características benignas (começam com a letra “B”) e 5 características malignas (começam com a letra “M”), como registrado na **Figura 2**. Os casos com presença mútua de características malignas e benignas, ou sem nenhuma das características descritas, foram classificados como inconclusivos. O objetivo dessas regras foi estabelecer um padrão pré-operatório de fácil memorização, focado em permitir diferenciar os quadros malignos. Em 2016, em parcerias com centros médicos oncológicos, para aprimorar a normativa anterior, o grupo formatou uma calculadora de risco, baseada em regressão logística, permitindo a estratificação percentual dos riscos de malignidade em cada massa (chance de benignidade, chance de ser tumor “borderline”, chance de ser tumor em estágio I, estágios II a IV e chance de carcinoma metastático). A calculadora SRisk pode ser encontrada gratuitamente nas plataformas Android ou IOS (IOTAModels), ou online (<https://homes.esat.kuleuven.be/~sistawww/biomed/ssrisk/>).

Figura 2
As 10 características das “Regras Simples”



Fonte: IOTA, 2021. Adaptado pelo autor.

6. TRATAMENTO

6.1. CONDUTA PARA OS TUMORES ANEXIAIS

A conduta frente às massas anexiais depende, essencialmente, do potencial de benignidade ou malignidade. Nos casos benignos, com diagnóstico bem definido, o tratamento é conservador, com acompanhamento regular. A abordagem cirúrgica deve ser considerada sempre que houver sinais de malignidade, seja em massas que já apareceram com essas características desde o início, ou em massas com caráter duvidoso ou misto (benigno e maligno). Nesses casos, é fundamental sempre buscar a ressecção completa da lesão, sendo definitivo para o prognóstico da enfermidade. Nos casos inconclusivos, seguindo as *Regras Simples* (Figura 2), a conduta pode ser definida baseada na experiência do profissional, ou então classificar automaticamente como maligno, devido a sua alta prevalência.

6.2. CONDUTA PARA CÂNCER DE OVÁRIO

Considerando a alta letalidade, os casos de câncer ovariano devem ser conduzidos buscando a citorredução máxima na abordagem cirúrgica, seguida de quimioterapia, a exceção dos estágios IA/IB. Considera-se citorredução “completa” quando não há tumor visível no após a cirurgia; “ótima” quando a doença residual é menor ou igual a 1 cm; e “subótima” quando permanece mais de 1 cm do diâmetro do tumor. Em pacientes com lesões inoperáveis, recomenda-se iniciar três ciclos de quimioterapia neoadjuvante primeiro, e efetuar a cirurgia apenas se houver resposta ao tratamento, avaliada através dos critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

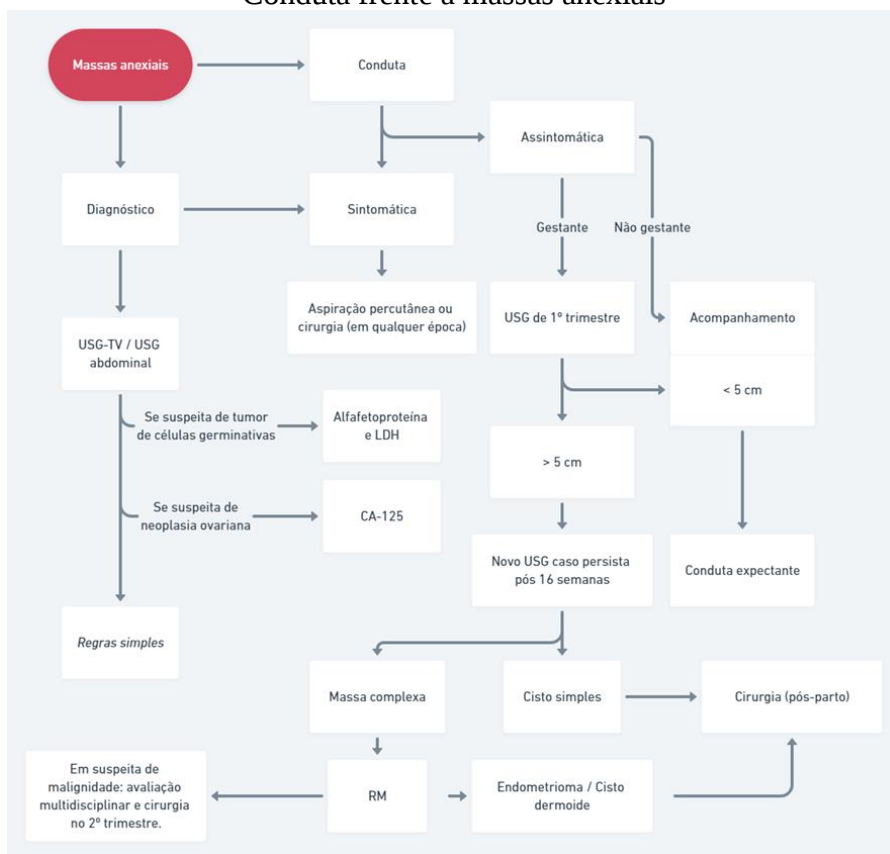
Apesar do prognóstico positivo após o tratamento primário, a maioria dos pacientes apresentam recidivas, tratadas com quimioterapia. Por isso, o acompanhamento após o tratamento primário é fundamental, e consiste em consultas médicas (incluindo exame físico pélvico e acompanhamento da dosagem de CA-125) a cada 3-6 meses, durante cinco anos, seguido de periodicidade anual.

7. PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO

O prognóstico é mais preocupante nas massas malignas, e depende tanto da abordagem cirúrgica e oncológica, como do acompanhamento no longo prazo. Para mulheres acometidas pelo câncer ovariano varia de acordo com o estágio da doença, variando de aproximadamente 90% no estágio I e 20% no estágio IV. Ainda é possível preservar a fertilidade nos estágios IA ou nas mulheres com tumores borderline que desejam futuro fértil. Mesmo que as estatísticas relacionadas ao câncer de ovário continuam alarmantes no presente, a incidência tem diminuído gradativamente, principalmente com a disseminação dos anticoncepcionais orais. A melhor forma de prevenção é a educação em saúde, visando o controle dos fatores de risco modificáveis. Dessa maneira, um estilo de vida saudável, compatível com um melhor prognóstico para essas mulheres, deve incluir:

- Atividade física regular (pelo menos duas horas por semana);
- Maior ingestão de vegetais e suplementação vitamínica;
- Evitar o isolamento social;
- Redução do tabagismo e etilismo; ¹
- Atenção à saúde mental e redução do estresse;
- Habitação a pelo menos 5 km de distância de instalações industriais;
- Terapia anticoncepcional no pós-menopausa.

Fluxograma 1
Conduta frente a massas anexiais



Fonte: Processamento do autor.

REFERÊNCIAS

¹ Ainda existe incerteza nos estudos sobre a relação com o etilismo e tabagismo, e por isso maiores investigações estão sendo conduzidas.

BARRA, Daniela de Abreu; JORGE, Napoleão Gontijo; CONDÉ, Elaine Fully. Massas anexiais: descrição e interpretação ultrassonográfica por IOTA. **Femina**, p. 6-11, 2021.

TIMMERMAN, Dirk et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 214, n. 4, p. 424-437, 2016.

KAIJSER, J. et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. **Ultrasound in obstetrics & gynecology**, v. 41, n. 1, p. 9-20, 2013.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS et al. 'Committee on Practice Bulletins—Gynecology. **Practice bulletin**, n. 174, 2016.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS et al. Practice Bulletin No. 174: evaluation and management of adnexal masses. **Obstetrics and gynecology**, v. 128, n. 5, p. e210-e226, 2016.

STEWART, Christine; RALYEA, Christine; LOCKWOOD, Suzy. Ovarian cancer: an integrated review. In: **Seminars in oncology nursing**. WB Saunders, 2019. p. 151-156.

DOS SANTOS, Eduarda Santana; BARRETO, Natália Araújo. Epidemiologia e fatores de risco associados ao câncer de ovário: uma revisão integrativa. 2021.

CORTEZ, Alexander J. et al. Advances in ovarian cancer therapy. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 81, n. 1, p. 17-38, 2018.

BAIOCCHI, Glauco et al. Adnexal Involvement in Endometrial Cancer: Prognostic Factors and Implications for Ovarian Preservation. **Annals of surgical oncology**, 2020.

DORES, Gerson B; DE SÁ, Marcos F. Recomendações SOGESP, volume 2. In: **Recomendações SOGESP**. São Paulo, 2016.

SOBRE OS (AS) AUTORES (AS)

ADRIELY SILVA PANETTO BLANDINO

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

AMANDA NOGUEIRA CALFA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

ANA BEATRIZ MACHADO LESSA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

ANDERSON PEIXOTO DA SILVA

Graduando do curso de medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

ANNA KAROLINNA RIBEIRO SOUZA

Graduanda do curso de medicina do Centro Universitário Tiradentes.

AVHA CLARICE PAIXÃO

Professora do Magistério Superior na disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) desde 2017, possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas (2012) e pós-graduação por residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) vinculado a UFAL, além de pós-graduação em Gestão e Ensino Superior pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). Atua principalmente nos seguintes temas: ginecologia e obstetrícia, e ética médica.

BEATRIZ EVANGELISTA LEAL MEDINA DA PAZ

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

BIANCA REGINA ROSENDO LIMA

Graduanda do curso de medicina do Centro Universitário CESMAC.

BIANKA FARIA DE LIMA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

CLEDNA DE MELO BEZERRA

Possui especialização em Educação Sexual pela Universidade Federal de Alagoas (1993), mestrado em Mestrado Em Saúde da Criança pela Universidade Federal de Alagoas (2002) e residência médica pela Universidade do Estado da Bahia (1978). Atualmente é Adjunta IV da Universidade Federal de Alagoas. Atua principalmente nos seguintes temas: Adolescentes, Gestação de risco, Infecção congênita.

ÉRICA PATRÍCIA ORTET TAVARES

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

FELIPE OLIVEIRA DE ALBUQUERQUE

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas (2005). Atualmente é pesquisador da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Ginecologia e Obstetrícia.

HELENA BARRETO MAIA GOMES CAVALCANTI

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas (2003). Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal de Alagoas (2005) e em Mastologia pela Universidade de Pernambuco (2007). Atualmente é professora da Disciplina de Saúde da Mulher 2, preceptora do Internato de Obstetrícia 2 e preceptora da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Professor Alberto Antunes. Atua também como Mastologista da Prefeitura Municipal de Maceió. Tem experiência na área de Medicina, com

ênfase em Ginecologia e Obstetrícia, atuando principalmente nos seguintes temas: câncer de mama, gestante, pré-natal e Ensino Médico.

ISABELA REGINA VIEIRA DE MELO BARBOSA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

ISABELLA CARVALHO DE PAULA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

JOSÉ ANTÔNIO MORAIS MARTINS

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe (UFSE). Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros. Mestrado em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina (UNIFESP / EPM). Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Estágio em gestações de alto risco na Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina (UNIFESP / EPM). Aperfeiçoamento em Uroginecologia pela Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina (UNIFESP / EPM). Título de habilitação em Urodinâmica pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

JOSÉ ELIAS SOARES DA ROCHA

Possui graduação em medicina pela Universidade Federal de Alagoas-UFAL (1979), mestrado em Tocoginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (1992) e doutorado em Tocoginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (1995). Atualmente é Professor Titular da FAMED/UFAL. Especialização em Obstetrícia pela Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro (1988), Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia (TEGO) pela Associação Médica Brasileira (AMB) e Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) (1997). Tem experiência na

área de Medicina, com ênfase em Saúde Materno-Infantil, atuando principalmente nos seguintes temas: gestação de alto risco, pré-eclâmpsia, prematuridade, aminiorrexe prematura, corioamnionite, adolescente e gravidez, crescimento intra-uterino restrito, baixo peso ao nascer, ultrassonografia e dopplervelocimetria obstétrica.

JOSÉ HUMBERTO BELMIRO CHAVES

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. Pós-Doutorado em Comunicação em Saúde pela Universidade Aberta de Lisboa-Portugal. Doutorado em Bioética e Ética Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto-Portugal. Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina. Atualmente é Professor Adjunto de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas e Professor Adjunto de Ginecologia da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. Membro da Câmara Técnica de Bioética do Conselho Federal de Medicina. Conselheiro do Conselho Regional de Medicina do Estado de Alagoas. Presidente da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia.

KALINE MALU GERÔNIMO SILVA DOS SANTOS

Graduanda do curso de enfermagem da Universidade Federal de Alagoas.

LARISSA MENEZES SILVA

Graduanda do curso de medicina do Centro Universitário CESMAC.

LAYANE VICTORIA ANANIAS DA SILVA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

LIS DOS REIS DOS SANTOS

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

LUIZ PAULO DE SOUZA PRAZERES

Graduando do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

MARCEL ARTHUR CAVALCANTTE GONÇALVES

Graduando do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

MARCOS ANTÔNIO ELEUTÉRIO DA SILVA

Possui Graduação em Fisioterapia pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL (2006). Doutorado em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO (2016), Mestrado em Nutrição pela Universidade Federal de Alagoas - UFAL (2009). Atualmente, Professor Adjunto de Fisiologia Humana da Faculdade de Medicina da UFAL. Atividade docente iniciada em 2007 na UFAL, (2007 a 2010 - UFAL; 2011 a 2014 - UFCG; 2014 aos dias atuais - UFAL).

MARIA CLARA DE SOUSA LIMA CUNHA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

MARIA EDUARDA MATEUS BORBA MACHADO

Graduanda do curso de medicina do Centro Universitário Tiradentes.

MARIA LOPES LEPOLD

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

MARINA GABRIELA BRAZ DE MATOS

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

MARIO GUSTAVO DE ARANDA PACHECO

Graduando do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

MATHEUS AMORIM BASTOS CARDOSO

Graduando do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

OLÍVIA DE ARAÚJO RESENDE OLIVEIRA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

RAFAELA DE ALMEIDA LARA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

RAFAELA MARIA BEZERRA DUARTE

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

RAFAELLA SILVA ALCANTARA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

RAYANE OLIVEIRA DO NASCIMENTO

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

RHOSANA SORIANO LISBOA

Graduanda do curso de medicina da Universidade Federal de Alagoas.

TAIANNE MARIA DA CRUZ ROCHA

Graduanda do curso de medicina do Centro Universitário CESMAC.

ORG.

DR. JOSÉ ELIAS SOARES DA ROCHA
DRA. AVHA CLARICE PAIXÃO SOARES

DIRETORIA DA LIGA ACADÊMICA DE GINECOLOGIA
E OBSTETRÍCIA DA UFAL
(CICLO 2019-2021)



AMANDA NOGUEIRA CALFA MARIA
ANA BEATRIZ MACHADO LESSA
BIANCA FARIA LIMA
MARCEL ARTHUR CAVALCANTE GONÇALVES
MARIA LOPES LEOPOLD
RAFAELA DE ALMEIDA LARA
RAFAELLA SILVA ALCANTARA

