SABAS CARLOS VIEIRA
JUSSARA VALENTIN
LIA CRUZ VAZ DA COSTA DAMÁSIO
IONE MARIA RIBEIRO LOPES
MARIA CLARA AMORIM SILVA

Manual de Tópicos em *Ginecologia* da SOPIGO

NOVA ALIANÇA
EDITORA

SABAS CARLOS VIEIRA
JUSSARA MARIA VALENTIM
LIA CRUZ VAZ DA COSTA DAMÁSIO
IONE MARIA RIBEIRO LOPES
MARIA CLARA AMORIM SILVA

MANUAL DE TÓPICOS EM GINECOLOGIA DA SOPIGO

NOVA ALIANÇA
EDITORA

MANUAL DE TÓPICOS EM GINECOLOGIA DA SOPIGO

Copyright:
© SABAS CARLOS VIEIRA / © JUSSARA MARIA VALENTIM CAVALCANTE NUNES /
© LIA CRUZ VAZ DA COSTA DAMÁSIO / © IONE MARIA RIBEIRO LOPES / © MARIA CLARA AMORIM SILVA

Nova Aliança Editora - 2023

COORDENAÇÃO EDITORIAL
Leonardo Dias

REVISÃO ORTOGRÁFICA
Renata da Silva Batista

CAPA
Ângela Rêgo

CATALOGAÇÃO DE FONTE
Larissa Andrade

FICHA CATALOGRÁFICA

M294 Manual de tópicos em Ginecologia da SOPIGO [livro digital] / Sabas Carlos Vieira [et. al.] – 1. ed. – Teresina: Editora e Livraria Nova Aliança, 2023.
556 p.; 14,1 MB, PDF: e-book.

Disponível em https://publicacoes.even3.com.br/book/manual-de-topicos-em-ginecologia-da-sopigo-3249025
DOI 10.29327/5324902
ISBN 978-85-9538-174-2

1. Saúde Pública 2. Ginecologia 3. Defesa Profissional 4. Sexualidade 5. Doenças Ginecológicas I. Título

CDD – 614

Ficha Catalográfica: Bibliotecária Larissa Andrade CRB – 3/1179

Editora Nova Aliança
Rua Olavo Bilac, 1259,
Teresina-PI, 64001-210
086.3221.6793 | 086.3303.1340
www.livrarianovaalianca.com.br

Entrelivros Livraria
Av. Dom Severino, 1045,
Teresina-PI, 64049-370
086.3234.1471 | 086.3303.1786
www.entrelivroslivraria.com.br

Todos os direitos reservados de acordo com a Lei nº 9.610, de 19/02/1998. Nenhuma parte deste livro pode ser fotocopiada, gravada, reproduzida ou armazenada num sistema de recuperação de informação ou transmitida por meio eletrônico, sem o prévio conhecimento do autor e do editor.

EDITORES

SABAS CARLOS VIEIRA
JUSSARA MARIA VALENTIM CAVALCANTE NUNES
LIA CRUZ VAZ DA COSTA DAMÁSIO
IONE MARIA RIBEIRO LOPES
MARIA CLARA AMORIM SILVA

PREFÁCIO

As doenças ginecológicas representam problemas importantes em saúde pública, podendo levar a uma perda importante da qualidade de vida e da sobrevida das mulheres. Compreender as principais doenças ginecológicas tanto pelo médico da atenção básica como pelo especialista ajuda a mitigar os desfechos desfavoráveis. O objetivo da presente obra é trazer uma atualização dos principais tópicos em Ginecologia com foco na parte prática, beneficiando o especialista, o estudante de Medicina, os residentes e os médicos generalistas.

Diretoria SOPIGO

AUTORES

Sabas Carlos Vieira

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 1992, mestrado em Ciências Médicas em 2003 e doutorado em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) em 2008. Residência em Cirurgia Geral pelo Hospital Getúlio Vargas pela UFPI em 1993-1995 e em Cirurgia Oncológica no Hospital do Câncer (Hospital AC Camargo SP em 1995-1998. Foi professor adjunto de Oncologia da UFPI em 1998-2019. Atualmente é cirurgião oncológico da Oncocenter (www.oncocenter.com.br). É titular da Sociedade Brasileira de Mastologia (TEMA), da Sociedade Brasileira de Cancerologia, da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (TECA) e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (TEGO). Possui título de especialista em Mastologia, Cirurgia Oncológica, Ginecologia e Cirurgia Geral (RQEs) pelo Conselho Federal de Medicina (CFM). Pós-graduado em Cirurgia Oncoplástica Mamária pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e em Predisposição Hereditária ao Câncer e Oncologia de Precisão pelo Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo.

Jussara Maria Valentim Cavalcante Nunes

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe (UFS) em 1999. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela FHEMIG. Especialização em Uroginecologia pela EPM-UNIFESP e doutorado em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) em 2007, com área de concentração em Ginecologia. Título de especialista em Ginecologia e Uroginecologia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Atualmente, é professora adjunta da disciplina de Ginecologia da Universidade Federal do Piauí (UFPI), chefe do Serviço de Uroginecologia da UFPI. Tem experiência nas áreas de Ginecologia Geral, Uroginecologia e Cirurgia Vaginal e Pélvica, além de habilitação em Endoscopia Ginecológica. Presidente da Associação Piauiense de Ginecologia e Obstetrícia triênio 2021-2023. Supervisora da residência médica de Ginecologia do HU-UFPI. Membro da UROGINAP e IUGA.

Lia Cruz Vaz da Costa Damásio

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 2002. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade de São Paulo (USP) em 2003-2006, médica preceptora do departamento em 2006 (1º e 2º semestre), com atividades de chefia dos residentes e coordenação da graduação e do internato em Ginecologia da FMUSP. Experiência na área de Regulação do Programa Mãe Paulistana. Atuação profissional no Hospital Israelita Albert Einstein na área da Coordenação da Saúde da Mulher - Programas Governamentais. Atividade profissional na área de Ginecologia e Obstetrícia, desde junho de 2004. Prática profissionalizante e Fellowship, com especialização em Endoscopia Ginecológica (laparoscopia e histeroscopia) na disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em 2007-2010. Professora da disciplina de Ginecologia da UFPI desde maio de 2010. Professora da disciplina de Ginecologia e supervisora de estágios da Faculdade de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do

Piauí (NOVAFAPI), de fevereiro de 2010 a março de 2012. Doutora em Ciências pelo Programa de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da FMUSP. Médica ginecologista do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí - HU/UFPI, desde 2011, tendo exercido os cargos de chefe da Unidade de Atenção à Saúde da Mulher, de 2012-2015, e chefe do Setor de Gestão de Ensino, de 2015-2016. Supervisora do Programa de Residência Médica em Ginecologia do HU/UFPI, em 2014-2016. Membra da COREME do HU-UFPI, de 2014-2016. Membra da Comissão de Endometriose da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO (2014-2016). Coordenadora do Programa de Extensão Assistência à Saúde da Mulher - PAISM - PREX-UFPI, desde 2012. Membra da Comissão Nacional do TEGO-FEBRASGO, gestão 2016-2020. Membra do Comitê de Ética do HU-UFPI em 2016-1018). Conselheira Federal pelo Piauí do Conselho Federal de Medicina - CFM e membra das Câmaras Técnicas de Ginecologia e Obstetrícia e Reprodução Assistida do CFM no quinquênio 2014-2019. Conselheira Regional de Medicina (CRM-PI) em 2018-2022. Membra das Comissões Nacionais do TEGO - título de especialista, Comissão de Residência Médica e Comissão de Defesa e Valorização Profissional da FEBRASGO. Advogada.

Ione Maria Ribeiro Soares Lopes

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI), especialização em Ginecologia pela UFPI em 1993, título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) - TEGO em 1997, título de habilitação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia pela Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia em 1998, mestrado em Ciências da Saúde pela UFPI em 2005 e doutorado em Medicina (Ginecologia) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) em 2013. Imortal da Academia de Medicina do Piauí. Atualmente, é professora titular de Ginecologia do Departamento Materno-Infantil da UFPI; coordenadora geral do Internato do Curso de Medicina (UFPI); coordenadora da disciplina Ginecologia da UFPI; professora e orientadora do Mestrado em Ciências e Saúde - UFPI; professora e orientadora do Mestrado em Saúde da Mulher (UFPI); chefe da Unidade de Ensino da Graduação e Ensino Técnico do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí - HU - UFPI / EBSERH. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Saúde Materno-Infantil, atuando principalmente nos seguintes temas: Síndrome dos Ovários Policísticos, Endocrinologia Ginecológica, Endométrio, Infertilidade Feminina e Contracepção.

Maria Clara Amorim Silva

Graduanda em Medicina da Universidade Estadual do Piauí (UESPI).

COLABORADORES

Acilino Ferreira Ramos
Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela UFPI. Curso de Videolaparoscopia Diagnóstica e Cirúrgica pelo Centro de Medicina Fetal e Reprodução Humana de Goiânia. Curso Prático de Endoscopia Ginecológica, Laparoscopia e Histeroscopia pela Universidade do Rio de Janeiro (UFRJ).

Álvaro José de Morais Araújo
Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Piauí. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela UFPI. Residência Médica em Mastologia pela UFPI. Médico da Clínica Santa Fé e Medimagem.
Médico Especialista em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Alberto Pereira Madeiro
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL) em 1994, residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital do Servidor Público de São Paulo em 1997, mestrado em Medicina (Ginecologia) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) em 2000, doutorado em Medicina (Ginecologia) pela UNIFESP em 2003 e pós-doutorado na Universidade de Brasília (UnB) em 2011-2012. Atualmente, é professor associado da Universidade Estadual do Piauí (UESPI).

Anaíde Rosa de Carvalho
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 2010. Tem residência médica em Obstetrícia e Ginecologia pela UFPI em 2012-2015. Tem título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO (026/2015). Especialista em Ginecologia Endócrina, Climatério e Sexualidade pela Universidade de São Paulo (USP) em 2015-2016. Professora auxiliar 1A da disciplina de Ginecologia da UFPI em 2016. Supervisora do Programa de Residência Médica em Obstetrícia e Ginecologia do Hospital Universitário da UFPI em 2017. Mestranda do Programa de Mestrado Profissional em Saúde da Mulher da UFPI (biênio 2017-2019).

Ana Beatriz Correia Carneiro
Médica Ginecologista e Obstetra pelo Programa de Residência do Hospital Getúlio Vargas (HGV).

Ana Caroline Brito Tavares
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 2010. Atualmente, é médica obstetra plantonista do Hospital Regional Alarico Nunes Pacheco, médica ginecologista e obstetra da Clínica e Maternidade Santa Fé, médica ginecologista do Hospital Dirceu Arcoverde da Polícia Militar do Piauí e médica obstetra – técnico administrativo da UFPI.

André Gonçalves da Silva
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 2002, residência médica em Clínica Médica pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo em 2004, em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) em 2006 e mestrado em Endocrinologia Clínica pela UNIFESP em 2009. Atualmente é professor adjunto da disciplina de Endocrinologia na Universidade Federal do Piauí (UFPI) e Centro Universitário UniNovafapi.

Andrea Cronemberger Rufino
Professora de Ginecologia Associada I da Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Pós-doutorada pela Universidade de Brasília (UnB) em 2014, doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) em 2012, mestra em Medicina pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Estadual - SP (IAMSPE) em 2001. Formação em Psicanálise, Psicodrama Clínico e Análise Psicodramática (Escola Paulista de Psicodrama) em 2018. Especialista em Sexologia Clínica pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública em 2015, especialista em Mastologia (TEMA/98) e Ginecologia e Obstetrícia (TEGO/97), com área de atuação em Sexologia em 2011. Especialista em Bioética e Direitos Humanos pelo Instituto Camilo Filho (ICF) em 2010. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 1993.

Benedito Borges da Silva (in memoriam)
Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 1976. Residência médica em Ginecologia pelo Hospital das Forças Armadas em 1980. Concluiu o doutorado em Medicina (Ginecologia) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) em 1997. Pós-doutorado pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) em 2002. É professor titular do Departamento Materno-Infantil (disciplina de Ginecologia) da UFPI, aposentado, com atuação no Programa de Serviço Voluntário da UFPI, junto ao ensino de pós-graduação.

Carla Larissa Monteiro Ramos Paz
Graduação em Medicina pela Universidade de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí (UNINOVAFAPI). Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha, São Paulo-SP. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Residência em Endoscopia Ginecológica pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Mestrado em Saúde da Mulher pela Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Cleanto Leal Luz
Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário UniFacid Wyden em Teresina-PI. Graduado em Direito pela Faculdade Camilo Filho em Teresina-PI.

Danilo Rafael da Silva Fontinele
Médico formado pela Universidade Estadual do Piauí (UESPI).
Residente em Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Elisvania Rodrigues da Silva
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 1999, residência médica em Ginecologia e Obstetrícia em 1999-2000 pela Escola de Saúde Pública do Ceará, Mastologia em 2001-2002 e especialização em Ginecologia Oncológica em 2003-2004 pelo Hospital do Câncer - Instituto do Câncer do Ceará. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia e em Mastologia. Atua na área de Medicina, com ênfase em Cirurgia Ginecológica, Ginecologia Oncológica e Mastologia.

Erlan Clayton Xavier Cavalcante
Acadêmico de Medicina pela Universidade Estadual do Piauí (UESPI).

Ione Maria Lopes
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI), especialização em Ginecologia pela UFPI em 1983, título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) - TEGO em 1997, título de habilitação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia pela Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia em 1998, mestrado em Ciências e Saúde pela UFPI em 2005 e doutorado em Medicina (Ginecologia) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) em 2013. Atualmente, é professora titular de Ginecologia da UFPI, coordenadora do Internato em Ginecologia do curso de Medicina da UFPI, professora e orientadora do Mestrado em Saúde da Mulher da UFPI, professora e orientadora do mestrado em Ciências e Saúde da UFPI. Chefe da Unidade de Ensino da Graduação e Ensino Técnico do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí - HU-UFPI / EBSERH. Coordenadora do Curso de Especialização Lato Sensu em Saúde da Família e Comunidade - UNA SUS-UFPI.

Francisca Lopes dos Santos Macedo
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 1992; Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia em 1992-1994; Professora Colaboradora da UESPI (Universidade Estadual do Piauí), na disciplina de ginecologia, 2001; Professora Substituta da UFPI, na área de Ginecologia, 2006; Especialização em Citologia Clínica do Colo Uterino em 2014-2015 com treinamento em biologia molecular em Michigan State University (USA); Título de Especialista em Ginecologia-Obstetrícia pela FEBRASGO em 1997; Título de qualificação em Genitoscopia pela Associação Brasileira de Genitoscopia em 2007; Especialização em Auditoria em Serviços de Saúde 2003-2004; Especialização em Perícia Médica em 2004-2006; Especialização em Medicina do Trabalho em 2008-2009; Atua em ginecologia clínica e cirúrgica.

Jefferson Torres Nunes
Possui graduação em Medicina pela Faculdade Integral Diferencial (FACID) em 2011. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 2015. Especialização em Saúde Mental pela Universidade Católica Dom Bosco (UCDB) em 2020. Mestrando em Saúde da Mulher pela UFPI.

Joeline Maria Cleto Cerqueira
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 2002 e mestrado em Tocoginecologia pela Universidade de Pernambuco (UPE) em 2008. Atualmente, é diretora clínica da empresa Criar - Geração de Vidas, professora efetiva assistente da Universidade Estadual do Piauí (UESPI).

Joyce Leal Barroso
Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário UniFacid Wyden.

José Tupinambá Sousa Vasconcelos
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 1984, residência médica em Reumatologia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo em 1988, mestrado em Medicina (Clínica Médica, área de concentração em Reumatologia) pela Universidade Federal do Ceará (UFC) em 2001 e doutorado em Ciências Médicas (Processos imunes e infecciosos) na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em 2013. Professor Adjunto da disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual do Piauí (UESPI). É membra titular da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), Academia Brasileira de Reumatologia e ex-presidente da Liga dos Reumatologistas do Norte e Nordeste (LIRNNE). Membra titular da Pan American League of Associations for Rheumatology (PANLAR), International League of Associations for Rheumatology (ILAR) e membra da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC).

Luiza Sá e Rego Tupinambá
Médica Reumatologista. Possui graduação em Medicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI em 2016. Residência médica em Clínica Médica pelo Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo - Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE) em 2017-2019. Residência médica em Reumatologia pela Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP) / Escola Paulista de Medicina (EPM) em 2019-2021. Membra titular da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Luma Elvas Guerra de Melo
Possui graduação em Medicina pela Faculdade Integral Diferencial (FACID/DeVry), Teresina-PI, em 2015. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia em 2022 pela Universidade Estadual do Piauí - MDER/HGV. Atualmente, é médica obstetra prestadora de serviços na Prefeitura Municipal de Teresina, no Hospital Geral e Maternidade do Promorar.

Lia Cruz Vaz da Costa Damásio
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 2002. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia na Universidade de São Paulo (USP) em 2003-2006. Professora da disciplina de Ginecologia da UFPI desde maio de 2010. Advogada.

Lyzianne Neves Bona
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 1999. Atualmente, é médica ginecologista obstetra do Hospital São Marcos, médica do Programa Saúde da Família da Prefeitura Municipal de Teresina e médica na área de reprodução humana - Clínica Criar.

Marina Silva Camarço Lima
Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário UniFacid Wyden.

Maria Castelo Branco Rocha de Deus
Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) (1976). Residência em Ginecologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (1977-1979). Especialista em Administração Hospitalar pela PUC/RJ (1978-1979). Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FFEBRASGO (1979). Médica Generalista pela Associação Médica Brasileira (1979). Estágiária na disciplina de Ginecologia Endócrina e Reprodução Humana da UNIFESP(1980). Mestrado em Ginecologia pela UFRJ (1979-1981). Doutorado em Ginecologia pela UFRJ (1991-1994). Especialista em Auditoria em Saúde pela UNAERP (2001-2002). Especialista em Bioética, Direitos Humanos e Gênero pela ANIS (2009). Docente de Ginecologia e Obstetrícia da UFPI (1981- 2004) onde exerceu os cargos de Coordenadora do Internato em Obstetrícia (1997-2002); Preceptora da Residência em Ginecologia e Obstetrícia (1983 - 2002); Membro Titular do Comitê de Ética em Pesquisa (1997-2000) e do Comitê Local do PIBIC/CNPq (1998-2000). Habilitação em Histeroscopia pela FEBRASGO (1989). Docente de Bioética da UFPI (2008-2009) e da UNINOVAFAPI (2005-2007). Membro da Comissão Nacional do TEGO/FEBRASGO (1998-2001). Membro do Conselho Editorial da Revista Femina / FEBRASGO (1998-2007) e da Comissão Nacional do Climatério/FEBRASGO (2006-2009). Coordenadora Estadual do TEGO/FEBRASGO (2000-2005). Membro Titular da Academia Piauiense de Medicina desde 2008. Presidente da Comissão de Verificação das Condições de Funcionamento do Curso de Medicina da UESPI (2005). Presidente da AMB Piauí (2011). Coordenadora Estadual do Serviço de Atenção às Mulheres Vítimas de Violência Sexual (SAMVVIS) (2004-2023). Médica Assistente (Ginecologista) da Secretaria de Estado de Saúde do Piauí (1981-2023).

Maria Celeste Osório Wender
Professora titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professora e membra da Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia pela UFRGS. Possui graduação em Medicina pela UFRGS em 1985, mestrado em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS em 1993 e doutorado em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS em 1997.

Maria Clara Amorim Silva
Estudante de Medicina da Universidade Estadual do Piauí (UESPI).

Maria Luísa Franklin
Estudante de Medicina da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Maria Odete Nunes Nogueira
Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 2000. Residência Médica em Gineco pela UFPI 2001-2003. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO 2003. Professora substituta de Ginecologia da Universidade Estadual do Piauí (UESPI) 2004-2005. MBA em Gestão Empresarial pela Fundação Getúlio Vargas 2018. Atualmente: Ginecologista na Clínica ONCOCENTER e Professora adjunta de Ginecologia da UNINOVAFAPI.

Mayra Moreira Almeida
Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 2002, residência médica em Obstetrícia e Ginecologia, residência médica em Mastologia e mestrado em Ciências da Saúde. Atua principalmente nos seguintes temas: Ginecologia e Mastologia.

Morgana Eulálio Barreto Soares Araújo
Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Piauí. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela UFPI. Médica da Clínica Santa Fé e do Hospital Getúlio Vargas. Médica especialista em Ginecologia e Obstetrícia.

Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa
Estudante do 5º ano de Medicina na Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Como acadêmico, atua em atividades de ensino, pesquisa e extensão, como estágios, monitorias, iniciações científicas, projetos de extensão, ligas acadêmicas, entre outras.

Roseli Mieko Yamamoto Nomura
Professora Adjunta da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professora associada da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Presidente da Comissão Nacional do TEGO - Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e presidente da Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Possui graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP) em 1987, mestrado em Medicina pela USP em 1995, doutorado em Medicina pela USP em 2000, livre-docência em Obstetrícia pela USP em 2002. Tem graduação em Direito pela Universidade do Grande ABC em 2006, é advogada pela Ordem dos Advogados do Brasil – OAB - SP.

Sérgia Patrícia Braga Oliveira
Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia (TEGO). Título de especialista em Citopatologia. Título de qualificação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia. Responsável técnico pelo Serviço de Citopatologia do Hospital São Marcos.

Simone Madeira Nunes Miranda
Mestra e doutora em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia (HSPE - IAMSPE - SP). Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Professora adjunta de Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Coordenadora da residência médica em Ginecologia da UESPI/ HGV. Médica ginecologista - Hospital Getúlio Vargas - Teresina - PI.

Pedro Vitor Lopes Costa
Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) em 1994/2000. Residência médica em Cirurgia Geral no Hospital Santa Maria em 2001-2003 e residência médica em Ginecologia na UFPI em 2003-2005. Mestrado em Ciências e Saúde pela UFPI em 2006-2007. Professor assistente da disciplina de Ginecologia da UFPI, preceptor do Programa de Residência Médica em Ginecologia da UFPI e preceptor do internato em Ginecologia do curso de Medicina da Universidade Estadual do Piauí (UESPI).

Yoneide Maria de Carvalho Ursulino
Médica ginecologista e obstetra pela Universidade Federal do Piauí (UFPI).

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 21
CONSULTA EM GINECOLOGIA – Jefferson Torres Nunes

CAPÍTULO 2 33
ÉTICA E DEFESA PROFISSIONAL EM GINECOLOGIA – Lia Cruz Vaz da Costa Damásio / Roseli Mieko Yamamoto Nomura – Maria Celeste Osório Wender

CAPÍTULO 3 44
IMUNIZAÇÃO EM GINECOLOGIA – Maria Odete Nogueira

CAPÍTULO 4 64
COMO ABORDAR A SEXUALIDADE NO CONSULTÓRIO – Andrea Cronemberger Rufino

CAPÍTULO 5 76
COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA – Francisca Lopes dos Santos Macedo

CAPÍTULO 6 93
ABORDAGEM DA ADOLESCENTE NA CONSULTA GINECOLÓGICA – Simone Madeira Nunes Miranda

CAPÍTULO 7 103
PUBERDADE PRECOCE E TARDIA – Anaíde Rosa de Carvalho Nascimento Pinheiro

CAPÍTULO 8 112
VAGINITES E VAGINOSES – Elisvania Rodrigues da Silva

CAPÍTULO 9 125
DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA – Yoneide Maria de Carvalho Ursulino / Ana Maria de Medeiros Fernandes / Ingrid Helaine de Medeiros Fernandes

CAPÍTULO 10 134
HPV – Jefferson Torres Nunes

CAPITULO 11 143
DISMENORREIA – Mayra Moreira Almeida

CAPÍTULO 12 155
SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL – Pedro Victor Lopes

CAPÍTTULO 13 170
MIOMATOSE UTERINA – Elisvania Rodrigues da Silva

CAPÍTULO 14 186
PÓLIPOS ENDOMETRIAIS – Simone Madeira Nunes Miranda

CAPÍTULO 15 198
TUMORES ANEXIAIS – Álvaro José de Morais Araújo / Morgana Eulálio Barreto Soares Araújo

CAPÍTULO 16 212
LESÕES BENIGNAS DA VULVA E DA VAGINA – Sérgia Patrícia Braga Oliveira

CAPÍTULO 17 233
VIOLÊNCIA SEXUAL, COMO CONDUZIR – Francisca Lopes dos Santos Macedo

CAPÍTULO 18 250
AMENORREIA – Elisvania Rodrigues da Silva

CAPÍTULO 19 260
SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS – Lyzianne Neves Bona

CAPÍTULO 20 274
HIPERANDROGENISMO – André Gonçalves da Silva

CAPÍTULO 21 284
HIPERPROLACTINEMIA – Ana Caroline Brito Tavares Oliveira

CAPÍTULO 22 292
SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL – Acilino Ferreira Ramos / Carla Larissa Monteiro Ramos Paz

CAPÍTULO 23 310
TERAPÊUTICA ANDROGÊNICA – Andrea Rufino / Alberto Pereira Madeiro

CAPÍTULO 24 322
ABORDAGEM DO CASAL INFÉRTIL PARA O GINECOLOGISTA GERAL – Joeline Cleto Cerqueira

CAPÍTULO 25 333
TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE – José Tupinambá Sousa Vasconcelos / Luiza Sá e Rêgo Tupinambá

CAPÍTULO 26 350
INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO – Jussara Maria Valentim Cavalcante Nunes / Cinthia Christina Modesto Batista

CAPÍTULO 27 362
CONTRACEPÇÃO HORMONAL – Maria Castelo Branco Rocha de Deus

CAPÍTULO 28 386
LESÕES PRÉ-INVASIVAS DA VULVA, DA VAGINA E DO COLO DO ÚTERO – Sérgia Patrícia Braga Oliveira

CAPÍTULO 29 403
CÂNCER DE VULVA E VAGINA – Sabas Carlos Vieira / Marina Silva Camarço Lima

CAPÍTULO 30 418
CÂNCER DE COLO DO ÚTERO – Sabas Carlos Vieira / Benedito Borges da Silva / Joyce Leal Barroso

CAPÍTULO 31 443
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO – Sabas Carlos Vieira / Cleanto Leal Luz

CAPÍTULO 32 465
CÂNCER DE OVÁRIO E TUBAS UTERINAS – Sabas Carlos Vieira / Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa

CAPÍTULO 33 487
DOENÇAS BENIGNAS DAS MAMAS – Sabas Carlos Vieira / Maria Clara Amorim Silva / Erlan Clayton Xavier Cavalcante

CAPÍTULO 34 513
CÂNCER DE MAMA – Sabas Carlos Vieira / Maria Luísa de Oliveira Franklin / Danilo Rafael da Silva Fontinele / Benedito Borges da Silva (*in memoriam*)

CAPÍTULO 35 538
CHOOSING WISELY EM GINECOLOGIA – Danilo Rafael da Silva Fontinele / Sabas Carlos Vieira

CAPÍTULO 1

CONSULTA EM GINECOLOGIA

Jefferson Torres Nunes

1. INTRODUÇÃO

A consulta ginecológica segue o roteiro habitual das consultas médicas: anamnese, exame físico, elaboração de hipóteses diagnósticas, solicitação de exames complementares, conduta quanto à terapêutica e ao seguimento da paciente.[1] Para uma consulta médica ideal, é necessário inicialmente que seja realizada num ambiente com condições adequadas e com uma boa estrutura.[2] É função do médico atentar para essa questão, mesmo que nem sempre isso seja possível, especialmente no ambiente da enfermaria. A apresentação à paciente deve ser feita de forma clara e gentil. Caso ela esteja no leito, o médico deve oferecer-lhe ajuda para que encontre a posição mais confortável.[3] Além disso, o relacionamento médico-paciente deve seguir os melhores preceitos éticos, visto que a consulta abordará assuntos íntimos como sexualidade, higiene menstrual, planejamento familiar e sintomas relacionados percebidos nas mamas e no sistema urogenital.[2]

A anamnese tem importância capital para se chegar à maioria dos diagnósticos e, provavelmente, para definir grande parte das indicações de tratamento. A sensação de ser ouvida tem, por si só, uma função terapêutica, reduzindo a ansiedade da paciente. Isso torna incontestável a importância da relação médico-paciente na adesão ao tratamento.

2. ROTEIRO

Na maioria das vezes, o roteiro da anamnese é composto pela identificação da paciente, queixa principal ou motivo da consulta, história da doença atual, revisão de sistemas, antecedentes ginecológicos e obstétricos, antecedentes pessoais e familiares, e perfil psicossocial com condições e hábitos de vida.[4] Deve-se procurar deixar a paciente à vontade e falar suas queixas, respeitando sua fragilidade no momento com seus receios e medos da consulta, evitando julgamento ou situações constrangedoras.[3]

Tabela 1. Principais objetivos da anamnese.

PRINCIPAIS OBJETIVOS
• Estabelecer a relação médico-paciente • Obter elementos essenciais da história clínica, além de informações pessoais, familiares e ambientais • Servir de orientação para o exame físico e para os exames complementares • Iniciar o tratamento da paciente, e não apenas do problema • Permitir a construção de hipóteses diagnósticas.

Fonte: Lasmar RB, 2017.

2.1 COMPONENTES BÁSICOS DO ROTEIRO DA ANAMNESE[1,3,4]

Identificação

- Registra-se nome completo da paciente, idade, cor autodeclarada e estado civil (identificando também se a paciente tem companheiro ou companheira, independentemente do estado civil oficial), profissão, grau de instrução, naturalidade, procedência, contatos de endereços e telefones;
- A maioria dessas informações podem auxiliar na avaliação de fatores de risco para o desenvolvimento de algumas doenças que estejam relacionadas à faixa etária, à atividade laboral e à procedência.

Queixa principal e história da doença atual

- Deve-se registrar a queixa principal como a paciente a expressa;
- Segue-se com o detalhamento da evolução e do comportamento dos sintomas referidos, caracterizando o início, duração, intensidade, fatores de alívio, de agravamento ou que desencadeiam, explorando cada detalhe.

Revisão de sistemas

- Deve-se voltar atenção para sintomas urinários e sintomas relacionados ao hábito intestinal, já que muitas vezes motivam sintomas no baixo ventre e no abdome, e, portanto, é necessário estabelecer se há alguma patologia ginecológica associada, ou não;
- Identificar sintomas relacionados à coluna, ao aparelho locomotor e aos membros inferiores, pois podem estar associados também à dor pélvica;
- Informações gerais como bem-estar, apetite, humor e qualidade do sono são relevantes, assim como sintomas nos demais sistemas.

Antecedentes ginecológicos e obstétricos

- Inicia-se questionando a paciente sobre a primeira menstruação (menarca) e sobre seus ciclos menstruais, caracterizando a regularidade, intervalo, duração, intensidade do fluxo, data da última menstruação e alguns sintomas que possam estar associados, como cólicas ou atrasos menstruais e se sempre teve as características habituais, ou se foram atípicas.
- Se possível, resgatam-se dados sobre o desenvolvimento puberal (telarca, pubarca);
- Se a paciente já parou de menstruar, deve-se registrar a data da menopausa e, quando indicado, investigar sintomas climatéricos, em especial, alterações menstruais e uso de terapia hormonal;
- Aborda-se a vida sexual da paciente de maneira respeitosa, sem aprovações ou desaprovações, e sem emitir julgamentos. Anota-se se a paciente já iniciou a vida sexual e a data da primeira relação (sexarca), informações sobre os parceiros sexuais, uso de métodos de prevenção para as DSTs, libido, prazer e orgasmo, práticas sexuais, dispareunia, vaginismo e sinusorragia. Se houver alguma recomendação a dar sobre cuidado ou prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), o momento de oferecê-la será ao estabelecer a conduta, na conclusão da consulta;
- Questiona-se sobre os antecedentes obstétricos, tais como número de gestações e sua evolução no pré-natal, e partos que devem ser caracterizados, se houve abortos ou gestações ectópicas, ou se foi submetida a curetagens;
- Investiga-se sobre sintomas relacionados à vulva, à vagina e ao colo uterino, como secreção vaginal e corrimento, procurando caracterizá-los quanto ao fluxo, cor, odor ou prurido associado, lesões ou alterações da pele e da mucosa observadas pela paciente, adenomegalias associadas, sensações de peso ou alterações na vagina sugestivas de distopias;
- É importante também identificar possíveis tratamentos de infecções com medicamentos tópicos ou sistêmicos, cauterizações ou outros procedimentos ambulatoriais;
- Por fim, pergunta-se sobre sintomas relacionados às mamas, como mastalgia relacionada, ou não, ao ciclo menstrual e sua localização, percepção de nódulos, derrame papilar espontâneo, ou provocado pela expressão e suas características.

Antecedentes pessoais

- A paciente deve ser interrogada sobre alterações pregressas na saúde, bem como sua evolução e resolução, incluindo assim doenças e seu tratamento, internações hospitalares, cirurgias e o período de recuperação, alergias (em especial a medicamentosa), transfusões sanguíneas com suas indicações e vacinação.

Antecedentes familiares

- Informações de patologias em familiares é importante, como doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, varizes, tromboembolismo), endócrinas (doenças da tireoide, diabetes) e neoplasias, em especial em mamas, ovários e intestino.

Perfil psicossocial (condições e hábitos de vida)

- Contribui para entender quais são as condições gerais de vida da paciente, suas condições de habitação, hábitos de higiene e de cuidado com sua saúde;
- Interroga-se sobre sua casa (se é de alvenaria, se há luz, água encanada, esgoto, se há animais na casa) e sobre a estrutura de sua família (com quem vive);
- São também itens importantes: escolaridade, alimentação, trabalho, lazer, exercícios e atividades físicas, etilismo, tabagismo, uso de outras drogas ou medicamentos.

Esses itens da anamnese são muito importantes para o ginecologista. Ao não abordar algum dos conteúdos desses itens, pode-se perder informações fundamentais para estabelecer as hipóteses diagnósticas mais adequadas e compreender o que se passa com a paciente.

Ao concluir o roteiro de anamnese, é oportuno perguntar à paciente se há algo mais que ela gostaria de contar ou perguntar. Esse cuidado leva em consideração as inibições e os receios que a paciente pode apresentar quando inicia a consulta, a ponto de não referir ao início questões que lhe motivem vergonha, medo, constrangimentos e que, por esses motivos, ainda não tenham sido expressos. Após o diálogo que ocorreu durante a anamnese, percebendo a receptividade do médico para ouvi-la com respeito e atenção, aqui a paciente terá nova oportunidade para expor suas preocupações.

3. EXAME FÍSICO

O exame físico deve ser iniciado por uma avaliação geral que inclua peso, altura, observação do estado geral da paciente, ectoscopia (observar pele e distribuição de pelos (figura 1), pressão arterial, palpação da tireoide, ausculta cardíaca e pulmonar, e avaliação das extremidades.[2] A paciente deve ser esclarecida sobre a necessidade da realização de exame físico ginecológico periódico e sobre como o exame será feito.[6]

É valido ressaltar que, como em qualquer atendimento médico, a avaliação clínica inicial constitui a base de todo o atendimento em Ginecologia. Frequentemente, observa-se que o descuido com a anamnese e o exame físico, fundamentando-se a conduta apenas em exames complementares, conduz a erros de avaliação diagnóstica e conduta. Um exame ginecológico atento conduzirá à elaboração das hipóteses diagnósticas e será o fundamento para a escolha dos exames complementares mais adequados a fim de auxiliar na condução de cada caso.

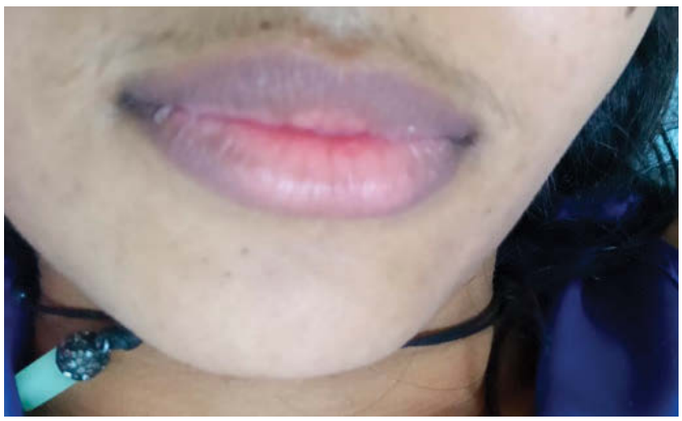


Figura 1. Hirsutismo em buço de paciente com sinais de hirandrogenia.
Fonte: próprio autor.

Figura 2. Acantose nigricans em região torácica entre mamas.
Fonte: próprio autor.

3.1. ROTEIRO DE EXAME FÍSICO EM GINECOLOGIA

3.1.1 Exame das mamas[1]

Tabela 2. Sequência do exame físico das mamas.

SEQUÊNCIA
• Inspeção estática
• Inspeção dinâmica
• palpação das cadeias de linfonodos
• palpação das mamas
• expressão delicada dos mamilos

Fonte: Freitas, 2017.

3.1.2 Inspeção estática[1,7]

- Paciente sentada com tronco desnudo e braços ao longo do corpo;
- Observam-se alterações como hiperemia, edema, inversão de mamilos (figura 3), lesões (figura 4) ou cicatrizes e alteração de volume (figura 5).

Figura 3. Mamilo invertido em mama direita e mamilo invertido em mama esquerda.
Fonte: próprio autor.

Figura 4. Inspeção estática de mama de puérpera acometida por neurofibromatose.
Fonte: próprio autor.

3.1.3 Inspeção dinâmica[7]

- Paciente sentada com as mãos apoiadas na cintura;
- Orienta-se a contrair os músculos peitorais com o objetivo de expor possíveis abaulamentos, retrações e assimetrias (figura 5).

Figura 5. Retração em mama esquerda com mamilo ulcerado.
Fonte: próprio autor.

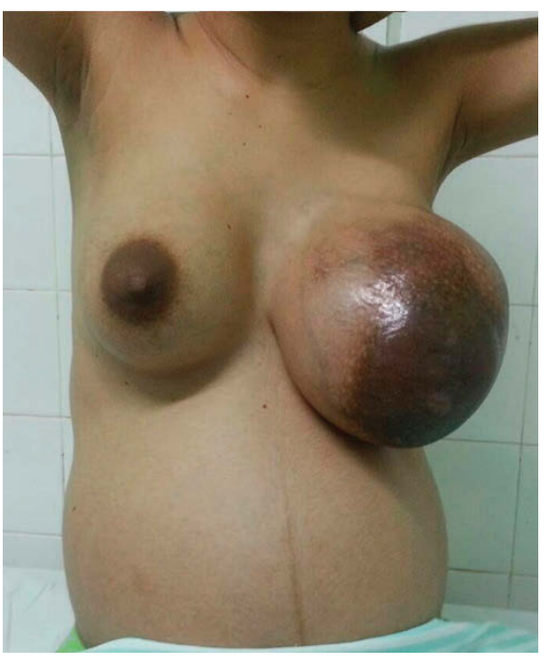


Figura 6. Assimetria mamária em gestante de 32 semanas.
Fonte: próprio autor.

3.1.4 Palpação de linfonodos[2,5]

- Linfonodos podem ser acometidos por metástases de câncer de mama, portanto, sempre devem ser avaliados (figura 7);
- Inicialmente, palpam-se os linfonodos da cadeia supraclavicular, cervical posterior, cervical anterior e, por último, da cadeia axilar.

Figura 7. Linfonodos cervicais visíveis em paciente com câncer de mama.
Fonte: próprio autor.

3.1.5 Palpação de mamas[2,5]

- Paciente em posição supina e com os braços apoiados sobre a cabeça;
- A palpação deverá seguir movimento circular, abrangendo todos os quadrantes, a região retroareolar e o prolongamento axilar;
- Mãos espalmadas para dar mais precisão ao exame, como percepção de adensamentos e nódulos;
- Ao fim da palpação, pode-se realizar a expressão suave dos mamilos para avaliar a presença de derrame papilar.

3.1.6 Exame do abdome[3]

- Paciente em decúbito dorsal, pernas esticadas e a cabeça apoiada confortavelmente, para evitar contração da musculatura abdominal;
- Abdome deve estar completamente exposto e examinador ao lado direito da paciente;
- Inicia-se pela inspeção em busca de abaulamentos (figura 8), distensões, retrações ou cicatrizes cirúrgicas (figura 9);
- A ausculta dos ruídos abdominais deve iniciar-se pelo mesogástrio e seguir pelos quadrantes. Geralmente, os ruídos normais se manifestam a cada 10 segundos, e sua ausência, após 2 minutos de ausculta, está associada a íleo paralítico ou à irritação peritoneal difusa;
- A percussão tem a função de identificar distensão gasosa, visceromegalia, massas sólidas ou líquido, portanto todos os quadrantes devem ser verificados, inclusive pela percussão do espaço de Traube. O som timpânico é o mais prevalente quando há gás nas alças intestinais e no estômago. Som maciço na região suprapúbica pode corresponder a aumento do volume uterino ou bexiga distendida;

- Na sequência, realiza-se a palpação que avaliará a mobilidade, ou não, de massas abdominais ou pélvicas e a sua consistência, se sólidas ou sólido-císticas, ou mesmo a presença de ascite.

Figura 8. Abaulamento pélvico abdominal.
Fonte: próprio autor.

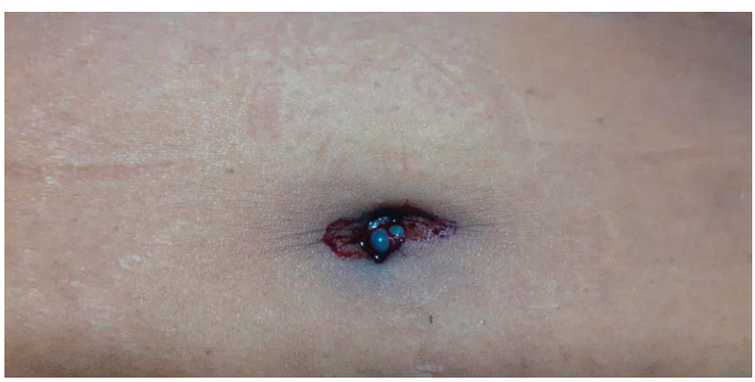


Figura 9. Lesão sangrante em relevo em região umbilical.
Fonte: próprio autor.

3.1.6 Exame pélvico[8]

- Mãos enluvadas;
- Paciente em decúbito dorsal e bexiga vazia, coberta com um avental e um lençol. O ideal é a posição de litotomia em mesa ginecológica com nádegas junto à borda da mesa de exame, coxas e joelhos fletidos, descansando os pés ou a fossa poplítea nos estribos (perneiras).

3.1.7 Exame da vulva e do períneo[9]

- Deve ser realizado de forma sistemática, abrangendo a área desde o monte púbico até o ânus, observando-se pele e trofismo vulvar com eventuais alterações como eritema e outras mudanças na coloração da pele (figura 10), lacerações perineais, secreções e lesões, aspecto do hímen e carúnculas himenais, pequenos lábios e clitóris;

- Prolapsos urogenitais (figura 11) podem ser investigados, pedindo-se que a paciente faça esforço (manobra de Valsalva);
- As glândulas vestibulares (glândulas de Bartholin) normalmente não são vistas nem identificadas à palpação;
- A uretra também deve ser observada quanto à eventual presença de secreções que podem indicar infecções ou alterações de coloração ou irregularidade da superfície (figura 12);
- Linfonodos inguinais também devem ser palpados, já que tanto neoplasias como as infecções podem afetá-los.

Figura 10. Lesão hipercrômica em relevo a nível de clitóris e monte de Vênus.
Fonte: próprio autor.

Figura 11. Prolapso total de útero.
Fonte: próprio autor.

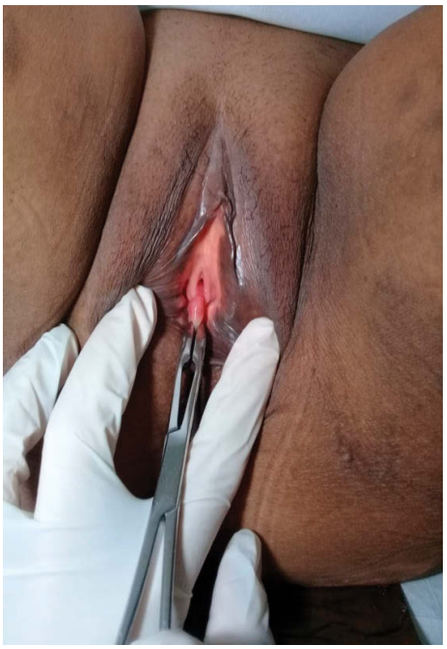


Figura 12. Pólipo uretral.
Fonte: próprio autor.

Exame especular[1]

- O espéculo deverá ser o menor possível para permitir a visualização adequada das paredes vaginais e do colo do útero para, assim, diminuir o desconforto do exame;
- A técnica exige a introdução oblíqua do espéculo fechado em relação ao períneo, aprofundando em direção ao fundo da vagina, ao mesmo tempo em que é feita a rotação para a direita até a posição transversa;
- Deve-se evitar o uso de lubrificantes, porém, se necessário, pode-se usar soro fisiológico com o objetivo de umedecer o introito vulvar e introduzir o espéculo com mais facilidade.

Toque vaginal[8,9]

- Permite avaliar as paredes vaginais, do colo e do corpo uterino;
- Pode ser unidigital, quando somente o dedo indicador é introduzido na vagina, ou bidigital, quando o procedimento é com dois dedos: indicador e médio;
- Na sequência, realiza-se o exame bimanual com a outra mão apoiada sobre o hipogástrio e associado ao toque vaginal, sendo que a bexiga deve estar vazia para determinar o posicionamento do útero e avaliar as dimensões dos anexos tubas e ovários, quando se pode determinar presença de massas tumorais.

Toque retal[7,8]

- Não é essencial, mas poderá ser realizado em situações distintas, como em pacientes virgens com suspeita de massas pélvicas, quando há neoplasia do colo uterino, para estadiamento, e suspeitas de útero retroverto e fixo, por possível endometriose pélvica;
- O dedo do examinador com a mão enluvada deverá ser lubrificado para melhor permitir o toque;
- As luvas devem ser trocadas entre os exames bimanual e retovaginal para evitar contaminação do reto com potenciais patógenos vaginais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freitas FM, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em Ginecologia. 7ª Ed. Porto Alegre: ARTMED, 2017.

2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion nº 534: wellwoman visit. Obstet. Obstet Gynecol. 2012;120 (2 Pt 1):421-4.

3. Lasmar RB, Bruno RV, Santos RLC, Lasmar BP. Tratado de Ginecologia. 1ª Ed. Rio de Janeiro. Editora Gen, Guanabara Koogan, 2017.

4. Druszcz RM, Botogoski SR, Pires TM. Semiologia ginecológica: o atendimento da mulher na atenção primária à saúde. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2014;59 (3):144-51.

5. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI et al. Ginecologia de Williams. 2. ed. São Paulo: Artmed; 2014.

6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion nº 483: Primary and preventive care: periodic assessments. Obstet. Gynecol. 2011; 117(4): 1008-15.

7. Bellaver P, Accetta SG. A consulta ginecológica. In: Lubianca JN, Abeche AM, Corleta HE, Buchabqui JA, editores. Introdução à Ginecologia e Obstetrícia. Porto Alegre: WWLivros; 2016.

8. Fernandes CE, Sá MFS. Tratado de Ginecologia FEBRASGO. 1ª ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

9. Ferriani RA, Vieira CS, Brito LGO. Rotinas em Ginecologia. São Paulo: Atheneu; 2015.

CAPÍTULO 2

ÉTICA E DEFESA PROFISSIONAL EM GINECOLOGIA

Lia Cruz Vaz da Costa Damásio
Roseli Mieko Yamamoto Nomura
Maria Celeste Osório Wender

Na sua prática diária, o ginecologista e obstetra deve ser bastante cauteloso, pois lida diretamente com direitos fundamentais preciosos, como a intimidade e privacidade. Desde a anamnese até o exame físico e procedimentos, tem o risco de ter suas ações interpretadas como abuso ou até mesmo como assédio sexual.

Desde a Constituição Federal, Códigos Civil e Penal, Código de Defesa do Consumidor, legislações diversas e regulamentações dos conselhos profissionais, entre outras, várias normas incidem sobre a atividade médica, de maneira a disciplinar, fiscalizar, orientar condutas e, fundamentalmente, proteger a sociedade e a boa prática médica. Conhecer as normas, pesquisar e preocupar-se com sua atualização e fundamentação protegem a atividade médica, na medida em que são respeitados os limites, discutidas as devidas modificações com seriedade e podem ser utilizadas como balizadores do bom senso e da proteção profissional. Na prática profissional do ginecologista, a ética refere-se ao comportamento individual do médico nas suas ações.[1,2]

Pela natureza da especialidade, o médico ginecologista e obstetra lida com a região íntima, com abordagem de questionamentos detalhados sobre a vida sexual, com exame físico da região genital e tantos outros aspectos que podem causar constrangimento e apresentam risco exacerbado de que uma pequena falha de comunicação possa prejudicar a lisura de toda a boa intenção. A sexualidade, querendo ou não, permeia o trabalho de todo ginecologista e obstetra.

O primeiro passo é ter consciência da dimensão e importância dos aspectos éticos e legais e jamais menosprezar a situação de vulnerabilidade extrema e de exposição ao risco de ações suspeitas de assédio da sua profissão, que lida com a nudez e intimidade das pacientes a cada atendimento realizado no dia.

O médico deve estar atento às definições legais e às atualizações sobre a ética e normativas relativas à sua atividade e usar esses conhecimentos como forma de balizar a correção de suas condutas a cada instante.

Ato médico

O exercício da medicina está regulamentado, normativamente, na Lei Federal n.º 12.842/2013[3] (Lei do Ato Médico), na qual se estabelece que as ações profissionais, no campo da atenção à saúde, visam à promoção, à proteção e à recuperação da saúde; à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento de doenças; e à reabilitação de enfermos e de portadores de deficiências. Esse dispositivo legal, também, rege as atividades privativas do médico (art. 4º), que incluem: indicação e execução da intervenção cirúrgica e prescrição dos cuidados médicos pré e pós-operatórios; indicação da execução e execução de procedimentos invasivos, sejam diagnósticos, terapêuticos ou estéticos, incluindo os acessos vasculares profundos, as biópsias e as endoscopias; intubação traqueal; coordenação da estratégia ventilatória inicial para a ventilação mecânica invasiva, bem como das mudanças necessárias diante das intercorrências clínicas, e do programa de interrupção da ventilação mecânica invasiva, incluindo a desintubação traqueal; execução de sedação profunda, bloqueios anestésicos e anestesia geral; emissão de laudo dos exames endoscópicos e de imagem, dos procedimentos diagnósticos invasivos e dos exames anatomopatológicos; determinação do prognóstico relativo ao diagnóstico nosológico; indicação de internação e alta médica nos serviços de atenção à saúde; realização de perícia médica e exames médico-legais, excetuados os exames laboratoriais de análises clínicas, toxicológicas, genéticas e de biologia molecular; atestação médica de condições de saúde, doenças e possíveis sequelas e atestação do óbito, exceto em casos de morte natural em localidade em que não haja médico.

Além disso, no art. 5º, são listadas como atos privativos de médicos: perícia e auditoria médicas; coordenação e supervisão vinculadas, de forma imediata e direta, às atividades privativas de médico; ensino de disciplinas especificamente médicas e coordenação dos cursos de graduação em Medicina, dos programas de residência médica e dos cursos de pós-graduação específicos para médicos.

Em várias decisões judiciais favoráveis à defesa profissional do médico, essa lei tem sido a principal fundamentação.

Na área da Ginecologia, o Conselho Federal de Medicina (CFM) tem pareceres oficiais sobre alguns temas, defendendo-os como atos médicos exclusivos, como a inserção do DIU (Parecer CFM n.º 24/2020), o manuseio de transdutor vaginal (Parecer CFM n.º 20/2013) e a ultrassonografia obstétrica (Parecer CFM n.º 35/2017).

RESPONSABILIDADE PROFISSIONAL

Responsabilidade civil

A responsabilidade civil, no caso de médico, é, em geral, subjetiva e se instala sempre que há dano, por ação ou omissão, com relação causal entre esse dano e o ato profissional caracterizado pelo erro, isto é, conduta reprovável, mas sem que o agente desejasse causar prejuízo a outrem.[4] Negligência: é a inação, indolência, inércia, passividade.[5] Ela é caracterizada como ato omissivo e consiste no fato de o médico deixar de fazer o que deveria ser feito.

Imperícia: é a falta de observação das normas, deficiência de conhecimentos técnicos da profissão, o despreparo prático.

Imprudência: agir com atitudes não justificadas, açodadas, precipitadas, sem usar de cautela.

Responsabilidade penal

Alguns crimes são próprios do médico, pois somente podem ser cometidos por esse profissional, tais como a omissão de notificação (art. 269 do Código Penal) e o fornecimento de falso atestado (art. 302 do Código Penal). A omissão de socorro (art. 135 do Código Penal) é crime comum a todos, e não exclusivo do médico, e repousa no dever de solidariedade humana. O mesmo ocorre com o crime de violação de segredo profissional (art. 154 do Código Penal), que não é exclusivo do médico. A existência de uma justa causa para revelar o segredo deixa de configurar crime, como é o caso da notificação de doença infectocontagiosa à saúde pública ou da comunicação de crime de ação pública à autoridade policial competente, nos casos em que tal comunicação não expuser o paciente a um procedimento criminal.[6]

Responsabilidade ética

A responsabilidade ética caracteriza-se quando o profissional incorre em infração de um ou mais dispositivos do Código de Ética Médica (CEM).[7] Nessas situações, caso sejam denunciados ao Conselho Regional de Medicina (CRM), os fatos serão apurados mediante sindicância e, quando indicado, processo ético-disciplinar.

O CEM normatiza a responsabilidade ético-disciplinar, zelando pelo cumprimento da boa prática médica, e a Lei Federal n.º 3.268/1957 dispõe sobre os Conselhos de Medicina e sobre as sanções disciplinares para infrações. O CRM tem a prerrogativa legal de receber as denúncias, promover a apuração dos fatos, julgar os profissionais e deliberar no tocante à sanção a ser aplicada.

Responsabilidade do médico em cargos de direção

O diretor clínico representa o elo entre o corpo clínico e a administração da instituição, e é escolhido pelos médicos do corpo clínico, por meio de eleição direta. A Resolução do CFM n.º 2.147/2016[8] estabelece as normas sobre a responsabilidade, as atribuições e os direitos de diretores técnicos, diretores clínicos e chefias de serviço em ambientes médicos. O diretor técnico é o responsável perante os Conselhos Regionais de Medicina, autoridades sanitárias, Ministério Público, Judiciário e demais autoridades pelos aspectos formais do funcionamento da instituição que presta a assistência. Vários são os seus deveres, estabelecidos na Resolução CFM n.º 2.147/2016, principalmente o de zelar pelo cumprimento das disposições legais e regulamentares em vigor.[9] Do ponto de vista exclusivamente ético, não há impedimento para o diretor técnico assumir a responsabilidade, seja como diretor técnico, seja como diretor clínico, em duas instituições públicas ou privadas. (23)

Prontuário médico

O prontuário é instrumento fundamental não só para contribuir com a qualidade de atendimento ao paciente, como também, quando necessário, para a defesa do médico em eventuais demandas judiciais e nos Conselhos de Medicina.[10] É definido como documento único, constituído pelo conjunto de informações, de sinais e de imagens registradas, geradas a partir de fatos, de acontecimentos e de situações sobre a saúde do paciente e a assistência a este prestada, de caráter legal, sigiloso e científico, que possibilita a comunicação entre membros da equipe multidisciplinar e a continuidade da assistência prestada ao indivíduo (art. 1º da Resolução CFM n.º 1.638/02).[11] O art. 87 do CEM preceitua que é vedado ao médico deixar de elaborar prontuário médico para cada paciente. O prazo mínimo estabelecido para preservação do prontuário em papel é de 20 anos, a partir do último registro, caso não seja arquivado eletronicamente em meio óptico, microfilmado ou digitalizado (Resolução CFM n.º 1.821/2007).[12]

Acesso ao prontuário

O prontuário pertence ao paciente, e, apenas por sua delegação, o médico pode ter acesso a ele. O art. 88 do CEM veda, ao médico, negar ao paciente acesso ao seu prontuário médico, à sua ficha clínica ou similar. O art. 86 do CEM veda ao médico deixar de fornecer laudo médico ao paciente quando do encaminhamento ou da transferência para fins de continuidade do tratamento, ou da alta, se solicitado. O sigilo médico está estabelecido no CEM pelos arts. 73 a 79, que vedam ao médico a revelação de fato de que venha a ter conhecimento em virtude da profissão, salvo justa causa, dever legal ou consentimento por escrito do paciente.[13]

Reprodução humana assistida

Com a utilização das modernas técnicas de reprodução assistida, surgem dilemas na Bioética. No ambiente médico, a Resolução CFM n.º 2.168, de 21 de setembro de 2017,[14] contém as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução humana assistida.

Fertilização *in vitro* e os embriões excedentários

O número de embriões transferidos para o útero pelas técnicas de reprodução assistida segue determinações de acordo com a idade das mulheres: até 2 embriões para mulheres até 35 anos; até 3 embriões para mulheres entre 36 e 39 anos; até 4 embriões para mulheres com 40 anos ou mais. O número de embriões a ser transferido nunca pode ser superior a 4. A resolução supracitada impõe 50 anos como idade máxima para as candidatas à gestação por técnicas de reprodução assistida. As exceções a esse limite são aceitas, mas seguem critérios técnicos e científicos fundamentados, pelo médico responsável, quanto à ausência de comorbidades da mulher e após esclarecimento ao(s) candidato(s) quanto aos riscos envolvidos para a paciente

e para os seus descendentes eventualmente gerados a partir da intervenção, respeitando-se a autonomia da paciente.

Consentimento informado em RA

O consentimento informado é obrigatório quando o casal é submetido às técnicas de reprodução assistida.

Uso das técnicas de RA para relacionamentos homoafetivos e pessoas solteiras

Todas as pessoas capazes, que tenham solicitado o procedimento de reprodução assistida, cuja indicação não se afaste dos limites dessa resolução, podem ser receptoras das técnicas, desde que os participantes estejam de inteiro acordo e devidamente esclarecidos, conforme legislação vigente. Não existe vedação ao uso das técnicas de RA para relacionamentos homoafetivos e pessoas solteiras, respeitado o direito à objeção de consciência por parte do médico. A gestação compartilhada em união homoafetiva feminina pode ser realizada, situação em que o embrião obtido a partir da fecundação do oócito de uma mulher é transferido para o útero de sua parceira, que não apresentava infertilidade.

Número total de embriões produzidos

O número total de embriões produzidos em laboratório deve ser comunicado ao casal para que decida quantos embriões serão transferidos a fresco, de acordo com os limites referentes à idade da mulher; sendo que os excedentes, viáveis, podem ser criopreservados. Esses embriões armazenados podem ser utilizados pelo próprio casal, em momentos futuros, ou poderão ser doados a casais inférteis. Os embriões criopreservados com mais de 3 anos poderão ser descartados, se essa for a vontade expressa dos pacientes, ou doados para pesquisas. Os embriões criopreservados e abandonados por 3 anos ou mais, também, poderão ser descartados.

Reprodução assistida *post-mortem*

A reprodução assistida *post-mortem* é possível e permitida desde que haja autorização prévia específica da pessoa falecida para o uso do material biológico criopreservado de acordo com a legislação vigente. O Código Civil, em seu art. 1.597, coloca a hipótese de presunção de paternidade referente a processos científicos de procriação, que determina presumirem-se concebidos na constância do casamento — no inciso III — os filhos havidos por fecundação artificial homóloga, mesmo que falecido o marido; e no inciso IV, havidos, a qualquer tempo, quando se tratar de embriões excedentários, decorrentes de concepção artificial homóloga.

Doação de gametas ou embriões

A doação de gametas ou embriões é ato que possibilita o exercício do direito de descendência por pessoas inférteis,[17] seja por utilização de material de bancos de sêmen, pela transferência de embriões doados ou pela doação compartilhada de oócitos em reprodução assistida. O ato de doar é obrigatoriamente gratuito, pois a doação não deve ter caráter lucrativo ou comercial. De igual modo, deve ser baseada no sigilo, de forma que o doador e o receptor não conheçam a identidade um do outro. Esse anonimato garante segurança ao doador,[18] que, em geral, não deseja que sua identidade seja revelada, assim, preservando-se sua pessoa.[19]

Doação compartilhada de oócitos

A doação compartilhada de oócitos em RA é permitida. Nesse procedimento, doadora e receptora participam como portadoras de problemas de fertilidade e compartilham tanto o material biológico quanto os custos financeiros que envolvem os procedimentos.

Gestação de substituição ou cessão temporária do útero

A gestação de substituição ou cessão temporária do útero é denominada, popularmente, como "barriga de aluguel". Essa situação é permitida, desde que exista um problema médico que impeça ou contraindique a gestação na doadora genética. Os requisitos para a cessão temporária do útero incluem: a cedente temporária do útero deve pertencer à família de um dos parceiros em parentesco consanguíneo até o quarto grau e não poderá ter caráter lucrativo ou comercial. Para casos em que a cedente não seja familiar de até quarto grau, há necessidade de autorização pelo Conselho Regional de Medicina.

Diagnóstico genético pré-implantação de embriões

O diagnóstico genético pré-implantação é uma tecnologia altamente efetiva que permite investigar quais embriões estarão isentos de anomalias genéticas. A técnica procura ajudar casais que apresentam alto risco de transmitir doença genética aos filhos. A indicação inclui doenças ligadas a um único gene ou anomalias cromossômicas. Uma indicação adicional consiste em procurar um embrião HLA compatível com uma criança sabidamente doente, para que o sangue do cordão e as células-tronco possam ser coletados no nascimento e transplantados para a criança para curar alguma doença.[20]

Pesquisa em seres humanos

No Brasil, a resolução que regula as pesquisas envolvendo seres humanos no país é a Resolução do Conselho Nacional de Saúde n.º 466/2012. A orientação para a realização das

pesquisas envolvendo seres humanos baseia-se nos princípios bioéticos de beneficência, não maleficência, autonomia e justiça.[21,22] Esses princípios devem ser seguidos, e a normatização estabeleceu a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) como órgãos responsáveis pela avaliação, pela aprovação e pelo acompanhamento dos protocolos e dos aspectos éticos dessas pesquisas.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é um dos documentos mais importantes para a realização de pesquisas com seres humanos, pois é o instrumento que tem a função de proporcionar o entendimento completo da pesquisa e das suas implicações para aqueles que decidam participar como sujeitos da pesquisa. O Código de Ética Médica também prevê a obrigatoriedade do TCLE em pesquisas envolvendo seres humanos, no art. 101. Em pesquisas realizadas com crianças e adolescentes, é importante que seja ouvida a opinião do menor e que ele também opine sobre a sua inclusão em qualquer pesquisa científica. Os pais ou o responsável legal devem dar a autorização para a inclusão do menor na pesquisa por meio de TCLE específico. No entanto recomenda-se que seja elaborado um termo de assentimento para a criança ou adolescente, com linguagem própria para a idade do sujeito, assim, respeitando-se a sua autonomia.

Publicidade médica

A Resolução CFM n.º 1.974, de 14 de julho de 2011, complementada pela Resolução CFM n.º 2126/2015, estabelece os critérios norteadores da propaganda em Medicina, conceituando os anúncios, a divulgação de assuntos médicos, o sensacionalismo, a autopromoção e as proibições referentes à matéria. Os anúncios médicos deverão conter, obrigatoriamente, os seguintes dados: a) Nome do profissional; b) Especialidade e/ou área de atuação, quando registrada no Conselho Regional de Medicina; c) Número da inscrição no Conselho Regional de Medicina; d) Número de registro de qualificação de especialista (RQE), se o for. Para uma prática profissional ética, o anúncio de especialidade deve ser devidamente registrado no Conselho de Medicina. As mídias sociais dos médicos e dos estabelecimentos assistenciais em Medicina deverão obedecer à lei, às resoluções normativas e ao Manual da Comissão de Divulgação de Assuntos Médicos (Codame), disponíveis nos CRMs para orientações. É vedada a publicação nas mídias sociais de autorretrato (selfie), imagens e/ou áudios que caracterizem sensacionalismo, autopromoção ou concorrência desleal, além de também serem proibidas as publicações de imagens do "antes e depois" de procedimento. Deve-se ter cuidado, inclusive, com a exposição reiterada/sistemática de elogios de pacientes, quanto a técnicas e a resultados de procedimentos aos quais são submetidos, pois pode caracterizar violação às normas de publicidade médica.[24]

Assédio sexual

O assédio sexual é definido como toda conduta insistente e persecutória, com conotação sexual não desejada pela vítima, resultando em violação da liberdade sexual. É, portanto, uma ação ofensiva que atenta contra a disponibilidade sexual da pessoa assediada. (1) Pode ocorrer de formas verbal, não verbal e física. Indubitavelmente, o aumento das denúncias e o aumento da proteção e segurança das vítimas nas normas são fato que devem ser bastante valorizados e representam o necessário avanço e aprimoramento dos mecanismos de punição e julgamento dos crimes sexuais, em todas as esferas. O Código Penal Brasileiro, no art. 216-A, e o Código de Ética Médica, nos arts. 38 e 40, norteiam a identificação, a vedação e as penas do assédio sexual, definido como constranger alguém com o intuito de obter vantagem ou favorecimento sexual, prevalecendo-se o agente da sua condição de superior hierárquico ou ascendência inerente ao exercício de emprego, cargo ou função. Na prática do ginecologista e obstetra, devem ser particularmente evitados comportamentos inadequados, palavras e ações que possam ser interpretados como sexuais e manipulações genitais demoradas e/ou atípicas, além de alguns tipos de abordagens inapropriados.

Contracepção na adolescência

A relação sexual com menores de 14 anos é crime de estupro, conforme estabelecido no Código Penal Brasileiro. Toda relação sexual de pessoa com menos de 14 anos é, legalmente, um estupro. Pode ser recíproco, no caso de relação sexual entre menores de 14 anos, mas é estupro. A lei não permite relação sexual de criança com criança ou com adulto, com ou sem preservativo, com ou sem contraceptivo. Não há exceção. No entanto o médico, ao consultar menores nessa faixa etária com vida sexual ativa, tem a obrigação ética de acolhê-los e orientá-los, estando dentro de sua autonomia profissional a decisão de prescrever anticoncepcional, devendo obrigatoriamente comunicar o fato aos pais ou representantes legais, de acordo com o Parecer CFM n.º 55/2015 (25).

Na faixa etária entre 14 anos completos e 18 anos incompletos, no caso de orientação sexual para adolescentes, desde que apresente o suficiente discernimento, autonomia e adequadas condições físicas, psicológicas, fisiológicas e mentais, está vedada ao médico a quebra do sigilo médico/paciente, pois fere a garantia e o direito à autonomia, à liberdade, à privacidade e à intimidade do menor, essenciais à confiança e ao desenvolvimento de seu ser, de sua saúde e de seu bem-estar.

Considerações Finais

Essas reflexões são importantes para aprimorar o zelo e cuidado na relação médico-paciente em Ginecologia e Obstetrícia, e podem e devem resultar em aplicações práticas importantes e preventivas para a rotina dos associados da SOPIGO, tanto no setor público quanto no privado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herring J. Medical law and ethics. 4th ed. United Kingdom: Oxford University Press; 2012.

2. Conselho Federal de Medicina. A Medicina para além das normas: reflexões sobre o novo Código de Ética Médica. Brasília (DF): CFM; 2010.

3. Brasil, Leis e Decretos. Lei nº 12.842, de 10 de julho de 2013. Dispõe sobre o exercício da Medicina. [citado 2017 Dez 18]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/lei/l12842.html.

4. Sebastião J. Responsabilidade médica: civil, criminal e ética. 3a ed. Belo Horizonte: Del Rey; 2003.

5. França GV. Direito médico. 9a ed. Rio de Janeiro: Forense; 2007.

6. Prates ND, Marquardt M. A responsabilidade penal do médico e o processo penal. J Vasc Br. 2003;2(3):241-47.

7. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.217, de 27 de setembro de 2018. Aprova o Código de Ética Médica. Diário Oficial da União. 2018; Nov1, Seção I, p. 179.

8. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº. 2.147, de 17 de junho de 2016. Estabelece normas sobre a responsabilidade, atribuições e direitos de diretores técnicos, diretores clínicos e chefias de serviço em ambientes médicos. Diário Oficial da União. 2016; Out 27, Seção I, p.332-4.

9. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.056, de 12 de novembro de 2013. Disciplina os departamentos de Fiscalização nos Conselhos Regionais de Medicina. Diário Oficial da União. 2013; Nov 12, Seção I, p. 162-3.

10. Oselka G. Prontuário médico. RevAssocMed Bras. 2002;48(4):286.

11. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.638/02. Define prontuário médico e torna obrigatória a criação da Comissão de Prontuário nas instituições de saúde. Diário Oficial da União. 2002; Ago 9, Seção I, p. 184-5.

12. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº. 1.821, de 11 de julho de 2007. Aprova as normas técnicas concernentes à digitalização e uso dos sistemas informatizados para a guarda e manuseio dos documentos dos prontuários dos pacientes, autorizando a eliminação do papel e a troca de informação identificada em saúde. Diário Oficial da União. 2007; Jul 11; Seção I, p. 252.

13. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.605/00. O médico não pode, sem o consentimento do paciente, revelar o conteúdo do prontuário ou ficha médica. Diário Oficial da União. 2000; Set 29, Seção I, p. 30. Retificação em: Diário Oficial da União. 2002; Jan 31, Seção I, p. 103.

14. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.168, de 21 de setembro de 2017. Diário Oficial da União. 2017; Nov 10, Seção 1, p.73.

15. Gulino M, Pacchiarotti A, Vergallo GM, Frati P. Is age the limit for human-assisted reproduction techniques? 'Yes', said an Italian judge. J Med Ethics. 2013;39(4):250-2.

16. Fournier V, Berthiau D, d'Haussy J, Bataille P. Access to assisted reproductive technologies in France: the emergence of the patients' voice. Med Health Care Philos. 2013;16(1):55-68.

17. Van Hoof W, Pennings G. The consequences of S.H. and Others v. Austria for legislation on gamete donation in Europe: an ethical analysis of the European Court of Human Rights judgments. Reprod Biomed Online. 2012;25(7):665-9.

18. Brunet L, Kunstmann JM. Gamete donation in France: the future of the anonymity doctrine. Med Health Care Philos. 2013;16(1):69-81.

19. Pennings G. How to kill gamete donation: retrospective legislation and donor anonymity. Hum Reprod. 2012;27(10):2881-5.

20. Kahraman S, Beyazyurek C, Ekmekci CG. Seven years of experience of preimplantation HLA typing: a clinical overview of 327 cycles. Reprod Biomed Online. 2011;23(3):363-71.

21. Diniz MH. O estado atual do biodireito. São Paulo: Saraiva; 2001.

22. Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. J Am Coll Dent. 2014;81(3):4-13.

Novos:
23. https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/despachos/BR/2019/77 Despacho CFM 77/2019

24. https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/despachos/BR/2020/302 Despacho COJUR-CFM 304/2020

25. https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2015/55
Processo-consulta CFM no 03/2015, Parecer CFM no 55/15

https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/24

https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2013/20

CAPÍTULO 3

IMUNIZAÇÃO EM GINECOLOGIA

Maria Odete Nunes Nogueira

"Cada vacina aplicada vem provida de amor.
Sentimento imunizante, curativo do terror.
A lágrima rolada pela dose injetada é porque nos contamina.
Contágio de confiança tem o vírus da esperança
Em meio ml de vacina."
Rômulo Maia.

1 INTRODUÇÃO

A imunização representa um enorme avanço em saúde pública em todo o mundo. Os programas de vacinação são excelentes ferramentas para desenvolver estratégias de prevenção e promoção da saúde e com um excelente custo-benefício. Ao longo da história, eles ajudaram a reduzir expressivamente a incidência de doenças infecciosas, como a pólio, o sarampo, a rubéola e o tétano, e a erradicar mundialmente enfermidades, como a varíola, que teve o último registro da doença em 1977 na Somália.[1]

Atualmente, a vacinação deixou de ser uma prática restrita à pediatria, e as oportunidades de prevenção surgem para todas as faixas etárias.[2] Dessa forma, o ginecologista deve ter acesso às informações relativas às vacinas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), licenciadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e propostas pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) para dedicar atenção especial à imunização da mulher em suas diferentes etapas de vida.

A imunização tem um impacto positivo na saúde da mulher. É capaz de proteger as adolescentes de várias doenças, prevenir doenças sexualmente transmissíveis, evitar enfermidades nas gestantes e em seus conceptos, e favorecer a mulher madura a envelhecer com qualidade.

2 ÉTICA E VACINAÇÃO

De acordo com o Código de Ética Médica, é responsabilidade médica oferecer orientação clara sobre os riscos e benefícios das vacinas.[3] A prescrição de vacinas é um ato médico. Dessa forma, é um dever ético do ginecologista realizar orientação imunológica das suas pacientes.

A Lei n.º 6.259, de 30/10/1975, estabelece que as vacinas obrigatórias sejam praticadas de modo sistemático e gratuito por entidades públicas ou privadas subvencionadas pelo governo.

Ainda que obrigatórias, as vacinas não podem ser administradas a adultos contra a sua vontade, o que caracterizaria um desrespeito ao direito de autonomia individual. Ressalta-se a importância do diálogo na orientação, cabendo à paciente tomar a decisão. Como os ginecologistas podem ser responsabilizados por omissão, a recusa da paciente em relação às vacinas obrigatórias deverá ser documentada em prontuário.

3 TERMOS TÉCNICOS EM IMUNOLOGIA

Vacina: são substâncias constituídas por agentes patogênicos (vírus ou bactérias) vivos ou mortos, ou seus derivados, que estimulam o sistema imune a produzir anticorpos, portanto protege o organismo contra as doenças. São seguras, com grandes benefícios para a saúde individual e coletiva.

Vacinação: é o ato de administrar uma vacina.

Imunização: é o processo pelo qual o indivíduo se torna protegido contra uma doença.

Imunização passiva: é adquirida através da administração de anticorpos, ou seja, imunoglobulinas que podem ser heterólogas (obtidas de plasmas de animais) e homólogas (obtida de plasma humano). As imunoglobulinas conferem maior rapidez de resposta. Existem disponíveis para aplicação as imunoglobulinas contra raiva, varicela, tétano e hepatite.

Imunização ativa: é a que se consegue por meio da vacina.

Vacinas "vivas": são constituídas de microrganismos vivos atenuados, obtidos por meio e seleção de cepas naturais selvagens e atenuados em meios de culturas especiais. O agente permanece vivo, multiplica-se no hospedeiro e provoca infecção similar à doença, gerando grande capacidade protetora com apenas uma dose e imunidade de longo prazo. Apresentam risco para imunodeprimidos.

Vacinas inativadas: são obtidas a partir de microrganismos inteiros, toxinas ou componentes tóxicos inativados, subunidades ou fragmentos de microrganismo, proteína por engenharia genética, polissacarídeos extraídos da cápsula ou polissacarídeos conjugados à proteína. Não apresentam risco para imunodeprimidos.

Vacinas combinadas: são aquelas que contêm no mesmo frasco tipos diferentes de agentes, por exemplo, a vacina tríplice viral contra sarampo, caxumba e rubéola.

Vacinas conjugadas: são aquelas em que um produto imunologicamente menos potente, como um polissacarídeo, é unido a outro produto mais potente, como uma proteína, para adquirir melhor potência imunológica.

Eficácia vacinal: capacidade da vacina de fornecer proteção, ou seja, redução do risco de adoecimento em vacinados, comparado com os não vacinados.

Falha vacinal: quando pessoas, mesmo vacinadas, não conseguem gerar imunidade e, se exposta ao agente infeccioso, podem adoecer.

Proteção coletiva ou "de rebanho": efeito obtido quando algumas pessoas não vacinadas são indiretamente protegidas pela vacinação da maioria da população, o que acaba beneficiando toda a comunidade.

Indicação *off-label*: é a recomendação de uma vacina de acordo com evidências científicas atuais e a critério médico, mesmo que ainda não esteja autorizada por uma agência reguladora, e, portanto, contida em bula.

Efeitos adversos da vacina: são reações indesejadas pós-vacinação, como dor, hiperemia e edema no local da aplicação, febre, mialgias, cefaleia, sonolência e sensação de cansaço. Costumam ser autolimitados.

Contraindicações da vacina: duas contraindicações são comuns a todas as vacinas: reação anafilática prévia à vacina ou a algum de seus componentes e doença febril aguda moderada ou severa. Os casos de imunossupressão por doença ou medicação e a gestação são contraindicações para uso das vacinas vivas. O uso de corticoides sistêmicos pode suprimir o sistema imune e, na prática, contraindica a vacinação em geral. Sempre que houver história de reação anafilática a uma vacina, contraindicam-se novas doses.

4 DOENÇAS EVITÁVEIS COM A VACINAÇÃO EM MULHERES

4.1 INFECÇÃO PELO PALILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

A infecção pelo HPV é considerada, nos dias atuais, a infecção sexualmente transmissível mais comum.[2] O vírus do HPV é um DNA vírus que afeta a epiderme da pele e mucosas, e invade o sistema imune, causando verrugas genitais, câncer do colo do útero e suas lesões percursoras. Através de métodos moleculares, o HPV é detectado em mais de 99% dos casos de câncer do colo uterino e associados a outros cânceres, como vulva, vagina, ânus e orofaringe. Há mais de

200 tipos de HPV, os mais oncogênicos são os tipos HPV-16 e HPV-18. Os tipos HPV-6 e HPV-11 estão associados aos condilomas acuminados e à papilomatose recorrente juvenil.

As vacinas contra HPV licenciadas são profiláticas e feitas por engenharia genética a partir de partículas semelhantes ao capsídeo viral (VLP – *virus like particles*).[2] A melhor oportunidade de vacinação é previamente ao início sexual, principal via de exposição ao vírus. São contraindicadas em gestante. Não há indicação de teste de HPV ou exame de citologia antes da vacinação.

Desde 2007, o licenciamento das vacinas contra o HPV colocou as mulheres como o principal público-alvo da imunização, e as vacinas do HPV estão sendo aplicadas mundialmente. Uma grande pesquisa realizada na Escócia aponta dados positivos sobre o impacto da vacinação contra o HPV, com redução em 89% da incidência de câncer do colo do útero.[4]

No Brasil, a partir de 2014, o Programa Nacional de Imunização (PNI) passa a disponibilizar gratuitamente, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a vacina contra o HPV para meninas de 9 a 13 anos de idade. Em 2017, foi ampliada a cobertura da vacina de HPV pelo SUS para meninas de 14 anos e incluiu no esquema vacinal meninos de 11 a 14 anos. Em março de 2021, o PNI expande a faixa etária da vacina do HPV para mulheres com imunossupressão, vivendo com HIV/AIDS, transplantadas e portadoras de câncer, para até 45 anos.

Em relação aos países desenvolvidos, o Brasil ainda apresenta uma elevada incidência de câncer do colo do útero. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o triênio 2020/2022, a estimativa é de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres.[5] Com o intuito de reduzir essa incidência, a meta do Ministério da Saúde é vacinar pelo menos 80% do público-alvo.

As vacinas de HPV licenciadas no Brasil são a bivalente (HPV-16 e 18) e a quadrivalente (HPV-6, 11, 16 e 18). O PNI preconiza o esquema básico com duas doses, com 6 meses de intervalo, em meninas de 9 a 14 anos (bivalente ou quadrivalente) e meninos de 11 a 14 anos (quadrivalente). As vacinas também estão disponíveis gratuitamente para pessoas de 9 a 45 anos de idade vivendo com DST/AIDS, transplantados e pacientes oncológicos, nesse grupo, o esquema vacinal de três doses (bivalente: 0, 1 e 6 meses , e quadrivalente: 0, 2 e 6 meses).

Mulheres entre 15 a 45 anos de idade, sem imunossupressão, também podem se beneficiar com a vacinação. Para esse grupo, a vacina está disponibilizada apenas na rede privada e preconiza-se o esquema com três doses (bivalente: 0, 1 e 6 meses, e quadrivalente: 0, 2 e 6 meses).[2,6,7] Mulheres sexualmente ativas e mulheres com histórico de infecção prévia pelo HPV não tem contraindicação de receber a vacina.

Tabela 1. Vacinas contra HPV licenciadas no Brasil até julho/2021.

Laboratório	GSK	MSD
Nome Comercial	Cervarix®	Gardasil®
Tipos de VPL-HPV	Bivalente 16 e16	Quadrivalente 6, 11, 16 e 18
Esquema vacinal	2 doses: 0, 6-12 meses (9 -14 anos)* 3 doses: 0, 1 e 6 meses	2 doses: 0, 6-12 meses (9-14 anos)* 3 doses: 0, 2 e 6 meses
Via de administração	IM	IM
Aprovação por idade e gênero	Mulheres: a partir de 9 anos	Mulheres e homens: 9 a 45 anos
Rede de distribuição	Privada	Pública (população alvo) e Privada

Observação: *Imunossuprimidos devem fazer esquema com 3 doses, mesmo entre 9-14 anos de idade.

As vacinas são imunogênicas, seguras e eficazes, mas ainda não se tem estudos que comprovem a necessidade de reforço após o esquema básico. É indispensável a realização regular de citologia cervicovaginal oncótica em mulheres vacinadas.[2]

Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administratin (FDA) aprovou, em 2014, a vacina HPV nonavalente (HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), que se encontra em processo de aprovação pela ANVISA desde dezembro de 2017.

4.2 SARAMPO, RUBÉOLA E CAXUMBA

O sarampo é uma doença exantemática aguda, extremamente contagiosa, de notificação compulsória, causada por um vírus RNA, da família *Paramyxovurudae*, do gênero *Morbillivirus* de transmissão aérea e período de incubação 7 a 10 dias. Tem como sintomas febre alta, coriza, tosse seca e conjuntivite, manchas de Koplik na mucosa oral e exantema maculopapular descendente. As complicações mais frequentes são otite média, pneumonia, laringite, laringotraqueíte e encefalite. A convalescença é seguida de imunidade duradoura. O Brasil recebeu o certificado de erradicação do sarampo em 2016 e perdeu no final de 2018 pelo avanço de surtos que estão acontecendo até os dias atuais.

A parotidite infecciosa ou caxumba é uma doença viral aguda, de distribuição universal, de alta morbidade e de baixa letalidade. O agente etiológico é um RNA vírus da família *Paramyxoviridae*, gênero *Pararamixovirus*. O contágio se dá por gotículas de saliva ou muco nasal,

e o período de incubação é de 16 a 18 dias. Os sintomas iniciais são inespecíficos, como febre, dor de cabeça e mialgia. A seguir, ocorre tumefação das glândulas salivares, geralmente parótidas. Podem surgir complicações como pancreatite, surdez e meningite asséptica. Até 4 % das mulheres adultas podem apresentar mastite e ooforite. A suscetibilidade e a imunidade são de carácter permanente, sendo adquirida após infecções ou por imunização ativa.

A rubéola é uma doença exantemática aguda de alta contagiosidade, causada por um RNA vírus, pertencente à família *Togaviridae*, gênero *Rubivirus*. Os sintomas costumam ser leves e autolimitados: febre, indisposição e linfadenopatia. Em seguida, nota-se o rush cutâneo maculopapular, que inicia na face, normalmente, assintomática em crianças. Porém pode causar graves malformações fetais, a síndrome da rubéola congênita (SRC), com cegueira, surdez, doença cardíaca e retardo mental, quando a mãe adquire o vírus na gestação, principalmente no primeiro trimestre. Em 2015, o Brasil e demais países das Américas receberam da OMS o certificado de eliminação da rubéola e da SRC.[2]

A vacina tríplice viral (SCR) é uma vacina combinada, composta por vírus vivos atenuados contra o sarampo, caxumba e rubéola, e aplicada via subcutânea na parte proximal do braço. Desde 2004, o PNI preconiza a primeira dose da vacina tríplice viral aos 12 meses, e a segunda dose entre 4 e 6 anos de idade,[9] também disponível na rede privada. É segura e pouco reatogênica, com proteção duradoura para a maioria dos indivíduos que recebem as duas doses. Seu uso é contraindicado em imunodeprimidos e gestantes, porém, caso seja aplicada inadvertidamente em gestantes, não é indicada a interrupção da gravidez. Recomenda-se evitar a gravidez por um mês após a vacina devido ao risco teórico de teratogenicidade do vírus atenuado da rubéola, embora esse risco não seja corroborado por dados de literatura. Adolescentes e adultos jovens até de 19 anos que não foram vacinados também devem receber duas doses. Já adultos entre 20 e 49 anos podem se vacinar e receber apenas uma dose.[2,6,7,8] O ginecologista deve ter uma atenção especial às mulheres em idade fértil, visando evitar a SRC.

4.3 VARICELA E HERPES-ZOSTER

A infecção primária pelo vírus varicela-zoster (VVZ) causa a varicela ou catapora e a sua reativação, o herpes-zoster. O VVZ é um vírus DNA, *Varicellavirus,* pertence à família *Herpesviridae,* permanece latente nas raízes nervosas e pode se manifestar à medida do envelhecimento, com incidência e gravidade crescente. A transmissão da doença primária se dá por via respiratória ou por contato direto com as partículas provenientes de lesões cutâneas, e a secundária, por reativação de vírus latente. O quadro clínico da varicela caracteriza-se por sintomas sistêmicos como febre, calafrios e dores no corpo, associados à erupção cutânea de distribuição centrípeta, que rapidamente evoluem de pápulas para vesículas com halos eritematosos, que se rompem e formam crostas. No herpes zoster, surgem lesões cutâneas dolorosas semelhantes às da varicela em um ou alguns dermátomos. A complicação mais frequente é a dor crônica, neuralgia pós-herpética, secundária ao dano permanente das terminações nervosas, de difícil controle, que pode durar por muitos meses após o desaparecimento das lesões na pele. Cerca de 95% a 98% da população adulta já foi infectada pelo VVZ e está em risco de desenvolver herpes zoster.[2]

A vacina da varicela faz parte do calendário de vacina do Programa Nacional de Imunizações (PNI), sendo aplicada via subcutânea, em conjunto com a tríplice viral aos 15 meses de vida, vacina tetra viral (SCR-V) e um reforço aos 4 anos.[6] Recomendada 2 doses com intervalo de 1 a 2 meses para adolescentes e adultos suscetíveis.

A vacina do herpes-zoster disponível no Brasil é produzida com vírus vivos atenuados, aplicada via subcutânea, aprovada para pessoas com mais de 50 anos e encontrada apenas na rede privada. No caso de pessoas que já tiveram herpes-zoster, aguardar pelo menos 1 ano para se vacinar.[2,7,8]

4.4 HEPATITE A

A hepatite A é uma doença infecciosa, causada por um RNA vírus da família *Picornaviridae,* denominado vírus da hepatite A (HAV). A transmissão ocorre pela via oral-fecal, através do contato sexual ou ainda em usuárias de drogas injetáveis, entretanto a contaminação sanguínea é incomum. A prevalência dessa infecção é maior em áreas de baixo desenvolvimento socioeconômico.

O período de incubação é de aproximadamente 30 dias. A replicação viral ocorre no fígado. Os sintomas iniciais são fadiga, febre, náuseas, vômitos e dor no quadrante superior do abdome. Após alguns dias, pode apresentar icterícia, colúria e prurido. A infecção por HAV é aguda, autolimitada e raramente leva a uma hepatite fulminante. Em crianças menores de 6 anos, usualmente cursam com uma infecção subclínica. Os adultos podem apresentar sintomas mais graves. A doença produz imunidade protetora durante toda a vida.

No Brasil, está disponível apenas a vacina da hepatite A produzida com vírus inativado. É altamente imunogênica, oferece proteção duradoura. Foi introduzida no PNI em 2014 e alterou, em 2017, a faixa etária do esquema em dose única para crianças de 15 meses a menores de 5 anos de idade, com aplicação intramuscular (região lateral da coxa ou no deltoide).[2,6,7,8] Também disponível na rede privada.

As indicações e cobertura para adultos são para pessoas de maior vulnerabilidade, como: portadores de hepatites crônicas, coagulopatias, crianças menores de 13 anos portadoras do HIV ou AIDS, adultos com HIV/AIDS portador de vírus da hepatite B (HBV) ou vírus da hepatite C (HCV), doenças de depósito, fibrose cística, trissomias, imunodepressão terapêutica ou doenças imunossupressoras, hemoglobinopatias, transplantados e doadores de órgãos sólidos ou de medula cadastrados em programas de transplante. Esse grupo deve ser encaminhado ao Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE).

4.5 HEPATITE B

A hepatite B é transmitida por DNA vírus da família *Hepadnaviridae*. O HBV é transmitido pela exposição da pele e mucosas a sangue ou fluidos corporais contaminados, principalmente sêmen e fluido vaginal. Objetos contaminados utilizados em manicures, odontólogos e tatuadores também são fonte de infecção. A transmissão sexual é a mais importante forma de disseminação

do HBV. Isso faz com que o ginecologista tenha importante papel na prevenção da transmissão horizontal e vertical da hepatite B.

A apresentação clínica inclui desde a forma assintomática, a hepatite aguda (febre, icterícia, colúria e dor abdominal) e a infecção crônica. Pacientes com hepatite crônica podem desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular primário.

A vacina da hepatite B é obtida por técnicas de engenharia genética, a partir de componentes do vírus da hepatite B. A aplicação é via intramuscular no vasto lateral da coxa (menores de 2 anos) ou na parte proximal do braço. O PNI preconiza três doses da vacina da hepatite B (0, 1 e 6 meses de vida).[2,6,7,8] A infecção crônica por HBV em 80%-90% dos casos ocorre em indivíduos infectados até 5 anos de idade,[2] portanto a melhor prevenção é a vacinação na infância. A duração da imunização parece ser por longos períodos, exceto para imunocomprometidos. Também disponível na rede privada. Tem-se ainda a vacina combinada hepatite A e B, que segue o mesmo esquema de três doses da hepatite B.

Tabela 2. Interpretação da sorologia da hepatite B e indicação de vacina.

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IGM	Anti-HBc total	Vacinar
Suscetível	-	-	-	-	Sim
Doença aguda	+	-	+	+	Não
Doença crônica	+	-	-	+	Não
Imunidade por infecção passada	-	+	-		Não
Imunidade por vacinação	-	+	-	-	Não

Fonte: Brasil, 2014.

A confirmação de soroconversão pós-vacina é indicada apenas para profissionais expostos ao risco de infecção pelo HBV, através da realização de sorologia anti-HBs 30 a 60 dias após a terceira dose, se o título for inferior a 10mUI/ml, fazer um segundo esquema com a dose dobrada (40µg) e repetir o anti-HBs após 4 a 12 semanas, se persistir baixo, considerar como verdadeiro não respondedor.[8]

4.6 DIFTERIA, TÉTANO E COQUELUCHE

A difteria ou crupe é uma doença infectocontagiosa aguda, mediada por toxinas produzidas pela bactéria *Corynebacterium diphtheriae*, bacilo aeróbico, Gram-positivo. Sua transmissão é aérea, e o período de incubação é de 1 a 6 dias. Pode acometer qualquer mucosa, mas principalmente na região faringoamigdaliana, onde a exotoxina produz uma pseudomembrana acinzentada e fortemente aderida. Clinicamente, cursa com febre moderada, prostração, palidez e taquicardia. Pode complicar com obstrução respiratória, miocardite, neurite e problemas renais.

O tétano é uma doença infeciosa aguda, de notificação compulsória, mediada por uma exotoxina potente, a tetanosparina, produzida pela bactéria *Clostridium tetani*. Não é transmitida por humanos. A bactéria é encontrada na natureza sob a forma de esporo, sobretudo em água, solo contaminado e materiais enferrujados, e entra no organismo por meio de ferimentos ou lesões na pele (tétano acidental) ou pelo coto do cordão umbilical (tétano neonatal). Tem período de incubação variável de 3 a 21 dias. A infecção ocorre de forma acidental, por meio de ferimentos contaminados com os esporos, que se desenvolvem em tecidos desvitalizados, corpo estranho ou anaerobiose. A tetanosparina produzida infiltra ao redor da lesão e atinge o tecido muscular, os neurônios motores e a medula, onde bloqueia a liberação dos neurotransmissores glicina e ácido gama-aminobutírico. O quadro clínico é de contrações musculares involuntárias e espasmódicas, de forma localizada ou generalizada, chegando a ocorrer trismo, riso sardónico e opistótono. O paciente fica sempre lúcido. Os casos graves apresentam fraturas de vértebras e parada respiratória.

A coqueluche ou tosse comprida é uma doença infectocontagiosa aguda, mediada por toxinas produzidas pela bactéria *Bordetella pertussis*, bacilo Gram-negativo, que acomete exclusivamente humanos. A sua transmissão é aérea, e o período de incubação é de 5 a 10 dias. As toxinas causam lesão do epitélio do trato respiratório. O quadro clínico pode variar da forma assintomática à forma clássica com acessos de tosse paroxítica. O grupo de risco para as formas mais graves e óbito é constituído por crianças até 6 meses de vida. A imunidade natural ou por vacina diminui com o tempo e contribui para a circulação da bactéria entre adolescentes e adultos.

A vacina tríplice bacteriana (DTP) é aplicada via intramuscular no vasto lateral da coxa (menores de 2 anos) ou no músculo deltoide. O esquema vacinal preconizado pelo PNI são três doses aos 2, 4 e 6 meses de vida, com reforço após 12 meses e entre 4 – 6 anos de idade.[6] A vacina tríplice bacteriana acelular (DTPa) é produzida por partes da bactéria *B. pertussis*, mantendo a capacidade de produzir imunidade e diminuindo a frequência e a intensidade dos efeitos adversos. A vacina tríplice celular do tipo adulto (dTpa) tem redução de 1/3 da quantidade do toxoide diftérico e de componentes *pertussis* em relação à formulação infantil.

Cabe ao ginecologista avaliar o estado vacinal prévio das mulheres. Se o esquema com a DTP ou DTPa for completo, recomendam-se reforços com dose única da dTpa a cada 10 anos. Se o esquema for incompleto, recomenda-se a primeira dose de dTpa e 2 doses da dupla adulto (dT), seguido de reforço com a dTpa a cada 10 anos.

Após a epidemia de óbitos neonatais por coqueluche vivenciada no Brasil em 2011,[10] a recomendação do PNI é de aplicar uma dose de reforço da dTpa a cada gestação, independente do estado vacinal contra o tétano, a partir da 20ª semana, devendo ser idealmente vacinada entre 27ª e a 36ª semana gestacional, a fim de possibilitar transferência transplacentária de anticorpos contra a coqueluche para o feto, possibilitando a proteção do recém-nascido nos primeiros meses de vida (RB Coqueluche). O Ministério da Saúde introduziu em 2014 a vacina dTpa no calendário público da gestante.

4.7 FEBRE AMARELA

A febre amarela é uma doença infecciosa aguda, causada pelo vírus da febre amarela, arbovírus da família *Flaviviridade* de genoma RNA, transmitida pela picada de fêmeas do mosquito hematófago infectado por primatas não humanos e no homem. O período de incubação varia de 3 a 6 dias após a picada do mosquito infectado. O quadro clínico típico tem evolução bifásica, o período de viremia que cursa com febre alta, pulso lento, calafrios, cefaleia intensa, prostração e o período de intoxicação, ou forma grave, com manifestações hemorrágicas, insuficiência hepática e renal. É uma doença endêmica de áreas tropicais, e o Brasil apresenta surtos da doença em locais próximos a epizootias.

A vacina da febre amarela é composta por vírus vivo atenuado. Confere proteção de mais de 95% após 10 dias de aplicação.[8] O PNI indica, desde 2020, a vacina aos 9 meses de idade e um reforço aos 4 anos, e todo o território nacional passou a ser prioritário para a vacinação[6]. Em caso de epidemia, recomenda-se a vacina a partir de 6 meses, com aplicação via subcutânea na parte proximal do braço. Resposta imune forte e duradoura. Disponível também na rede privada. Por se tratar de vacina de vírus vivo atenuado, não deve ser aplicada de rotina nos portadores de imunodeficiência e gestantes, mas algumas exceções são realizadas em vigência de surtos de doenças e risco de exposição dessas pessoas. É contraindicada no puerpério de lactação por 6 meses.

4.8 DOENÇAS PNEUMOCÓCICAS

Doenças pneumocócicas são causadas pela bactéria Gram-positiva *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo). As bactérias são disseminadas através de gotículas de saliva ou muco de pessoas infectadas para pessoas sãs. A infecção pode se apresentar de maneira não invasiva, como sinusite, otite média aguda, conjuntivite e pneumonia, ou de maneira invasiva, como pneumonias bacterêmicas, artrite, meningite e sepse.

A vacinação antipneumocócica é a melhor maneira de proteger contra o pneumococo. Existem três vacinas disponíveis: a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10), a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) e a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPC23). A vacina de rotina está indicada para crianças de até 5 anos, portadores de comorbidade entre 50-59 anos a critério médico assistente e idosos a partir dos 60 anos.[2] O esquema

sequencial da mulher idosa preconiza iniciar sempre com a primeira dose com a VPC13, após 6-12 meses, 1 dose de VPP23 e um intervalo de 5 anos para a segunda dose VPP23.

4.9 DOENÇAS MENINGOCÓCICAS

A doença meningocócica invasiva é uma complicação rara, mas potencialmente fatal da colonização da orofaringe pela bactéria *Neisseria meningitedis* (meningococo), um diplococo Gram-negativo, encapsulados, classificados em subgrupos, conforme os antígenos presentes em sua cápsula. Os subtipos A, B, C, W e Y são os de maior importância clínica.

O contato com a bactéria mais comumente leva ao estado de carregador assintomático, em que o indivíduo apresenta o meningococo na orofaringe sem sinais de doença. Só em uma pequena proporção de indivíduos a bactéria adentra na corrente sanguínea, causando doença invasiva grave com meningite ou sepse, associada à grande morbimortalidade.

As vacinas meningocócicas conjugadas disponíveis contra os sorogrupos A, C, W e Y, em formulação monovalente (C) e quadrivalente (A, C, W e Y), na criança, são aplicadas em esquema com 3 doses (3, 5 e 12 meses, enquanto em adolescentes e adultos, o esquema é em dose única). Sempre que possível, optar pela vacina ACWY por seu maior espectro de proteção. Recomendada para todos os indivíduos até 20 anos de idade de forma rotineira. Acima dessa idade, apenas para o grupo de maior risco da doença (portadores de anemia falciforme, asplênicos, imunocomprometidos microbiologistas que manipulam a bactéria).[2]

Tem-se ainda a vacina recombinante contra o meningococo B, licenciada e com uso recomendado de rotina para crianças e adolescentes, o uso em adultos fica reservado para o grupo de risco. Contraindicada para idosos.

Em 2020, o PNI incluiu a meningocócica ACWY conjugada, que substitui o reforço da meningocócica C para adolescente de 11 e 12 de idade.

4.10 INFLUENZA

A influenza é uma doença respiratória viral aguda de alta transmissibilidade e distribuição global, com tendência a se disseminar em epidemias sazonais ou pandemias. Causada pelos vírus influenza, da família *Orthomyxoviridae*, com genoma RNA. Os quatro tipos: A, B, C e D podem causar doença em humanos, sendo que a cepa A tem maior importância clínica, pois estima-se que são responsáveis por até 75% das infecções. É doença de transmissão respiratória, com período de incubação de 1 a 4 dias, cujo vírus adere e penetra nas células epiteliais da traqueia e brônquios. Manifesta-se com uma variação de sintomas sistêmicos, desde um quadro leve com fadiga, tosse e febre até insuficiência respiratória e morte. As complicações são mais frequentes em crianças abaixo de 2 anos, em pacientes idosos, portadores de comorbidades, como doença cardíaca, pulmonar, metabólica, hematológica e renais, em gestantes no segundo e terceiro trimestre, e em imunossuprimidos.

A vacina contra a influenza tem indicação universal, com aplicação intramuscular na parte proximal do braço. O PNI, a partir de 2020, prioriza a vacinação dos grupos com maior risco para síndrome respiratória aguda grave (SRAG), ou seja, crianças menores de 5 anos, adultos e idosos acima de 55 anos, gestantes, puérperas e portadores de doenças crônicas e imunocomprometidos, profissionais da saúde, indígenas e pessoas privadas de liberdade. Como os vírus da gripe podem sofrer mutações e recombinações ao longo do tempo e com a queda dos anticorpos circulante, a composição da vacina é revisada e modificada semestralmente pela OMS e preconiza-se a vacinação anual.[2,6,7,8] O Ministério da Saúde promove campanhas de vacinação para esse público-alvo entre os meses de abril e maio.

4.11 DENGUE

A dengue é uma arbovirose febril aguda, causada por um vírus da família dos flavovírus, que compreende quatro sorotipos (DEN 1, DEN 2, DEN 3 e DEN 4). Transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*. Pode se apresentar de forma assintomática, com sintomas leves: febre, dor de cabeça e náuseas. O aparecimento de manchas vermelhas na pele, sangramentos nasais ou gengivais, dor abdominal intensa e vômitos persistentes podem indicar sinais de alarme para a dengue hemorrágica, que pode ser letal.

A vacina da dengue é composta por quatro cepas recombinantes vivas e atenuadas, de vírus da dengue. Indicada apenas para pessoas soropositivas (infecção prévia para o vírus da dengue) entre 9 e 45 anos que vivem em regiões de risco para a doença, em esquema de três doses semestrais (0, 6 e 12 meses), disponível apenas na rede particular. Recomenda-se que pessoas soronegativas não recebam a vacina da dengue até que mais dados de segurança nesse grupo estejam disponíveis. Dessa forma, a sorologia deve ser solicitada antes de se decidir pela vacinação. A vacina da dengue é contraindicada em gestante.[7,8]

4.12 COVID-19

Covid-19 é o nome dado a uma doença respiratória infecciosa transmitida pelo novo coronavírus, (SARS-CoV2), que foi identificado em Wuhan, na China, em 31/12/2019, após um surto local de pneumonia. O vírus RNA tem origem zoonótica. Desde então, os casos começaram a se espalhar rapidamente pelo mundo: primeiro pelo continente asiático e depois por outros países.[12]

O período de incubação é entre 2 a 14 dias. O vírus apresenta elevada transmissibilidade entre as pessoas por meio de gotículas respiratórias ou por contato com superfícies contaminadas. Os sintomas são variáveis, desde casos assintomáticos, com sintomas leves semelhantes a uma gripe (febre, cansaço, tosse seca e dor na garganta), até pneumonia viral grave com insuficiência respiratória potencialmente fatal. A perda do olfato e do paladar também são sintomas comuns. Idosos e pessoas com comorbidades têm maior risco de evoluir para a forma grave da doença.

Em janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou o surto como emergência em saúde pública de âmbito mundial e, em março de 2020, como uma pandemia. Em 17/07/2021, 189.448.330 casos já haviam sido confirmados em 192 países e territórios, com 4.074.249 mortes atribuídas à doença, tornando-se uma das pandemias mais mortais da história.[13]

Diante do exposto, cientistas de todo o planeta realizaram testes para desenvolver uma vacina contra a covid-19. Tamanha a mobilização mundial e investimentos financeiros no desenvolvimento de uma solução, a vacina é a mais veloz da história da ciência. A vacina desenvolvida pelas empresas Pfizer e BioNTech passou de conceito à realidade em 10 meses. Surge a era das vacinas genéticas baseadas em uma tecnologia que se vale da ação de RNAs mensageiros sintetizados em laboratório para estimular uma resposta imunológica contra o vírus.[14]

Em fase III de desenvolvimento, várias vacinas contra a covid-19 têm demonstrado eficácia de até 95% de prevenção de infecções sintomáticas. Até março de 2021, 12 vacinas já haviam sido autorizadas por pelo menos uma autoridade reguladora nacional para uso público: 2 vacinas de RNA (vacina da Pfizer-BioNTech e a vacina Moderna), 4 vacinas inativadas convencionais (BBIBP-CorV, CoronaVac, Covaxin e CoviVac), 4 vacinas de vetor viral (SputnikV, a vacina Oxford-AstraZeneca, a Convidecia e a vacina da Johnson & Johnson) e 2 vacinas de subunidade proteica (EpiVacCorona e RBD-Dimer).

A escassez de insumos, devido à alta demanda mundial, implicando na dificuldade para ampla disponibilidade da vacina, fez com que o Senado aprovasse o Projeto de Lei n.º 4023/20, que estabelece ações e estratégias para a operacionalização da vacinação no Brasil, de forma gratuita, priorizando os grupos de maior vulnerabilidade para a doença, como profissionais de saúde, idosos e pessoas portadoras de doenças crônicas.

Em 18 de janeiro de 2021, iniciou Campanha Nacional de vacina contra a covid-19. Em abril de 2021, o Ministério da Saúde incluiu gravidas e puérperas com comorbidades no grupo prioritário de vacinação e, em 8 de julho de 2021, estende a todas as gestantes acima de 18 anos.[14] Em meados de julho de 2021, as vacinas da AstraZeneca e Janssen ficam excluídas da vacinação de gestantes e puérperas por conterem vetor viral, e fica autorizada a intercambialidade de vacina para gestantes e puérperas. Assim sendo, as mulheres no ciclo gravídico-puerperal que receberam a 1ª dose da AstraZeneca passaram a receber a segunda dose preferencialmente da Pfizer.

No Brasil, até junho de 2021, a única vacina contra a covid-19 licenciada para adolescente de 12 a 17 anos é do laboratório Pfizer / BioNTech.

Tabela 3. Vacinas anticovid-19 aprovadas e licenciadas no Brasil para uso em maiores de 18 anos até julho/2021.

Vacina	Tecnologia Utilizada	Esquema Básico	Uso em Gestante
Fiocruz/ Universidade de Oxford/ AstraZeneca	Vetor viral	2 doses (intervalo de 12 semanas)	Vetado
Instituto Butantan / Sinovac (CoronaVac)	Vírus inativado	2 doses (intervalo de 14 a 28 dias)	Recomendada
Janssen Pharmaceuticals Johnson & Johnson	Vetor viral	Dose única	Vetado
Pfizer / BioNTech (COMIRNATY)	RNA mensageiro	2 doses (intervalo de 12 semanas)	Recomendada preferencialmente
Sputnik v	Vetor viral	2 doses (intervalo de 12 semanas)	Vetado
Covaxin	Vírus inativado	2 doses (intervalo de 28 dias)	Vetado

Observação: licenciada apenas a Pfizer para adolescentes de 12 a 17 anos e ainda não liberada para uso em menores de 12 anos.

As vacinas, embora já aprovadas, continuam com seus estudos em andamento, dessa forma, ainda não se sabe sobre necessidade de reforço após os esquemas atualmente preconizados.

5 VACINAÇÃO DA ADOLESCENTE

A OMS define a adolescência como o período da vida entre os 10 aos 19 anos. É a fase mais saudáveis da vida, entretanto a descoberta da sexualidade, a imaturidade, o relacionamento em grupos e a busca de um parceiro ideal tornam essa fase especialmente suscetível a algumas doenças preveníveis. Dessa forma, a imunização na adolescência representa um grande desafio para o ginecologista, que deve expor de maneira clara, objetiva e na linguagem do adolescente a importância da profilaxia de algumas doenças para facilitar a adesão à vacinação.

O calendário de vacina ideal da adolescente propõe profilaxia para as seguintes doenças: HPV, sarampo, rubéola, caxumba, hepatite A e B, difteria, tétano, coqueluche, meningite meningocócica, influenza, febre amarela e covid-19. Na consulta da adolescente, o ginecologista deve checar as vacinas tomadas na infância, completar as vacinas que deveriam ter sido tomadas e prescrever as pertinentes a essa fase. É imprescindível ainda checar, na consulta de retorno, se a vacina prescrita foi realizada. O esquema vacinal da covid-19 está descrito na tabela 3, e as demais vacinas da adolescente estão resumidamente descritas na tabela abaixo.

Tabela 4. Calendário de vacina do adolescente.

Vacina	Esquema Básico	Adolescente Dose Prévias	Conduta	Disponibilidade
HPV 16 e 18 Bivalente	2 doses: 9 a 14 anos (0, 6 – 12meses) 3 doses: 15 a 19 anos* (0, 1 e 6 meses)	0 ou 1 dose 2 doses 0, 1 ou 2 dose 3 doses	Completar Vacinada Completar Vacinada	UBS\Rede privada Rede Privada**
HPV 6, 11, 16 e 18 Quadrivalente	2 doses: 9 a 14 anos (0, 6 – 12meses) 3 doses: 15 a 19 anos * (0, 2 e 6 meses)	0 ou 1 dose 2 doses 0, 1 ou 2 dose 3 doses	Completar Vacinada Completar Vacinada	UBS\Rede privada Rede privada**
SRC	2 doses	0 ou 1 dose 2 doses	Completar Vacinada	UBS\Rede privada
Varicela	2 doses	0 ou 1 dose 2 doses	Completar Vacinada	CRIE \ Rede privada
Hepatite A	2 doses	0 ou 1 dose 2 doses	Completar Vacinada	CRIE \ Rede privada
Hepatite B	3 doses	0, 1 ou 2 dose 3 doses	Completar Vacinada	UBS\ Rede privada
Difteria, Tétano e Coqueluche	3 doses DTP ou DTPa (2, 4 e 6 meses de vida + reforço 4-6 anos)	3 doses Incompleto	Reforço dTpa a cada 10 anos 1 dose de dTpa e 02 de dT	UBS\ Rede privada
Febre Amarela	1 dose	0	1dose	UBS\ Rede privada
Meningocócica ACWY***	1 dose + Reforço em 5 anos	1 dose + Reforço em 5 anos		Rede privada
Meningocócica B	2 doses 0, 1-2 meses	0 ou 1 2	Completar Vacinada	Rede privada
Influenza	Dose anual	Dose anual		Rede privada
Dengue****	3 doses (0, 6 e 12 meses)	0, 1 ou 2 dose 3 doses	Completar Vacinada	Rede privada

Observações adicionais: *Esquemas recomendados ainda para adolescente de 9 – 14 anos com imunossupressão; ** Disponível na rede pública para adolescentes de 15 a 19 anos com imunossupressão;*** Vacina ACWY recomendada a adolescente a partir de 11 anos; ****Vacina da dengue indicada apenas para pessoas com infecções prévias da dengue.

5.1 VACINAÇÃO DA MULHER ADULTA

A alta proteção individual coletiva alcançada com a vacinação na infância e na adolescência somente será mantida com os reforços periódicos na vida adulta da mulher (20 aos 59 anos). O ginecologista deve atualizar o calendário de vacinação da mulher adulta após checar imunizações prévias, prioritariamente, as vacinas que fazem parte do calendário da gestante (hepatite B, dTpa, influenza e COVID), indicar a vacina do herpes-zoster para mulheres acima de 50 anos, pneumocócica para portadoras de comorbidades. O esquema vacinal da covid-19 está descrito na tabela 3, e as demais vacinas da mulher adulta estão resumidamente descritas na tabela abaixo.

Tabela 5. Calendário de vacina da mulher adulta.

Vacina	Esquema Básico	Mulher adulta Dose Prévias	Conduta	Gestante	Disponibilidade
HPV 16 e 18	3 doses: 20 a 45 anos (0, 1 e 6 meses)	0, 1 ou 2 dose 3 doses Vacinada	Completar Vacinada	Contraindicada	Rede privada*
HPV 6, 11, 16 e 18	3 doses: 20 a 45 anos (0, 2 e 6 meses)	0, 1 ou 2 dose 3 doses Vacinada	Completar Vacinada	Contraindicada	Rede privada*
SRC	2 doses	0 ou 1 dose 2 doses Vacinada	Completar Vacinada	Contraindicada	UBS\ Rede privada
Varicela	2 doses	0 ou 1 dose 2 doses Vacinada	Completar Vacinada	Contraindicada	UBS\ Rede privada
Hepatite A	2 doses	0 ou 1 dose 2 doses Vacinada	Completar Vacinada	Sem risco teórico**	CRIE \ Rede privada
Hepatite B	3 doses	0, 1 ou 2 dose 3 doses Vacinada	Completar Vacinada	Recomendada	UBS\ Rede privada

Difteria, Tétano e Coqueluche	3 doses DTP ou DTPa (2, 4 e 6 meses de vida + reforço 4-6 anos)	3 doses Incompleto	Reforço dTpa a cada 10 anos 1 dose de dTpa e 02 de dT	Recomendada	UBS\ Rede privada
Febre Amarela	1 dose	0	1 dose	Contraindicada	UBS\ Rede privada
Pneumocócica	3 doses	0 1º dose:(VPC13) 2º dose: 6-12 meses (VPP23) 3º dose: 5 anos (VPP23)		Apenas em risco para pneumococia invasiva	CRIE \ Rede privada
Meningocócica ACWY***	Dose única em epidemias ou a critério médico	Dose única em epidemias ou a critério médico		Risco epidêmico	Rede privada
Meningocócica B****	1 dose	0	1 dose	Risco por comorbidade ou epidêmico	Rede privada
Influenza	Dose Anual	Dose Anual		Recomendada	Rede privada
Dengue*****	3 doses: até 45 anos (0-6-12 meses)	0, 1 ou 2 dose 3 doses	Completar Vacinada	Contraindicada	Rede privada

Observações adicionais: *Vacina HPV disponível na rede pública para mulheres de 20 a 45 anos com imunossupressão; **Indicar a vacina da hepatite A preferencialmente fora da gravidez;***Recomendada para portadores de comorbidades, a critério médico entre 50 e 50 anos;****Vacina meningocócica B licenciada até 50 anos de idade; ****Vacina da dengue indicada apenas para pessoas com infecções prévias da dengue.

5.2 VACINAÇÃO NA IDOSA

Dados mundiais apontam um aumento de 3,5 vezes da população idosa, indivíduos com 60 anos ou mais, até 2030.[2] A imunossenescência aumenta a vulnerabilidade da mulher idosa às doenças de forma geral. Nesse contexto, o ginecologista deve ter uma atenção especial para a vacinação da mulher idosa, com o objetivo de prevenir doenças infecciosas, reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida.

As vacinas indicadas para a mulher idosa são dTpa, herpes-zoster, pneumocócica, influenza e covid-19. As demais vacinas só apresentam indicação para a idosa em situações de epidemias ou a critérios médicos (surtos, viagens). O esquema vacinal da covid-19 está descrito na tabela 3, e as demais vacinas da mulher idosa estão resumidamente descritas na tabela abaixo.

Tabela 6. Calendário de vacina da mulher idosa.

Vacina	Esquema Básico	Idosa Dose Prévias	Conduta	Disponibilidade
Difteria, tétano e coqueluche	3 doses DTP ou DTPa (2, 4 e 6 meses de vida + reforço 4-6 anos)	3 doses Incompleto	Reforço dTpa a cada 10 anos 1 dose de dTpa e 02 de dT	UBS\Rede privada
Herpes -Zoster*	Dose única	0	1 dose	Rede Privada
Influenza	Dose Anual	Dose Anual		UBS\Rede privada
Pneumocócica	3 doses (> 60 anos)	0 1º dose: 0 (VPC13) 2º dose: 6-12 meses (VPP23) 3º dose: 5 anos (VPP23)		UBS\ Rede privada

* A critério médico a partir de 50 anos. Se doença prévia, aguardar 12 meses.

5.3 VACINAÇÃO NA MULHER VÍTIMA DE VIOLÊNCIA SEXUAL

As mulheres vítimas de violência sexual devem ser acolhidas com carinho e respeito por todos os profissionais da equipe de saúde. Dentre os vários aspectos da assistência médica a essas mulheres, o ginecologista deve fazer a profilaxia da hepatite B. Mulheres com o esquema vacinal completo, com as três doses, não necessitam de reforço ou do uso da imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB). Mulheres não imunizadas, ou com esquema vacinal incompleto, devem receber uma dose da vacina e posteriormente completar o esquema (0, 1 e 6 meses). Além disso, também devem receber uma dose única de IGHAHB de 0,06ml por kg de peso corporal, por via intramuscular, nas primeiras 72h após a violência sexual.[15]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1, Soerensen, B. A erradicação da varíola no mundo. Mem. Instituto Butantan: 1978/1979.

2. Neves, NA e Kfouri, R. Vacinação da mulher. Elsevier Editora Ltda. Rio de Janeiro(RJ): 2016.

3. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1931, de 17 de setembro de 2009. Código de Ética Médica.

4. Palmer T et al. Prefalence of cervical disease at 20 after immunisation with bivalente HPV ata g 12 – 13 in Scotland: retrospective population study. British Medical Journal: publish 03/04/2019.

5. www.inca.gov.br/mobile/conteudo/estatistica-para-cancer-de-colo-do-utero/6717/283/

6. www.saude.gov.br/files/imunizacao/calendario/calendario.nacional.vacinacao.2020.atualizado.pdf

7. Programa vacinal para mulheres: Série orientações e recomendações FEBRASGO nº13/ Comissão Nacional especializada de Vacina. São Paulo (SP): Federação Brasileira de ginecologia e Obstetrícia: 2017.

8. Texeira JC, Martins CMR, Neves NA e Fialho SCAV. Imunização. IN: Tratado de Ginecologia da FEBRASGO. Elsevier Editora Ltda. Rio de Janeiro (RJ): 2019; 7: 239 -265.

9. Amato Neto, V. Atualizações, orientações e sugestões sobre imunidades. São Paulo (SP): Segmento Farma; 2011. Programa Nacional de Imunização.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do PNI. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. 4ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde alerta para a situação epidemiológica da coqueluche no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde: 2013.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a covid-19. 5ª edição. Brasília (DF): 15/03/2021.

13. www.paha.org/pt/covid19

14. www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/233-diferentes-tecnologias-garantem-seguranca-e-eficacia-das-vacinas-contra-covid-19

15. Brasil. Ministério da Saúde. Nota Técnica Nº467/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Disponível em https://saude.rs.gov.br

16. www.gov.br/pt/noticias/saude-e-vigilancia/2021/07/governo-recomenda-vacinacao-contra-covid-19-em-gestantes-e-puerperas-sem-comorbidades

Andalaft Neto, J. Violência sexual e interrupção da gestação prevista por lei: manual de orientação. Editora Ponto, 2004.

CAPÍTULO 4

COMO ABORDAR A SEXUALIDADE NO CONSULTÓRIO

Andrea Cronemberger Rufino

1. INTRODUÇÃO

A sexualidade envolve a experimentação sexual individual e em parceria, abrangendo uma diversidade de conceitos, como sexo biológico, reprodução, erotismo e a percepção individual sobre identidade de gênero e orientação sexual.[1] No contexto do cuidado em saúde, a sexualidade é considerada um pilar da assistência integral[2] e deve ser abordada nos aspectos orgânicos, psicológicos, interpessoais e socioculturais que interagem mutuamente.[3] Aspectos positivos da sexualidade, como o prazer, a satisfação sexual e a autoestima sexual, melhoram a saúde geral e sexual impactando na qualidade de vida das pessoas.[4] No entanto evidências apontam para a ausência da abordagem da sexualidade em contextos assistenciais diversos, incluindo a Ginecologia.[3,5,6] A falta de conhecimento e de treinamento para assistência a respeito de temas sexuais durante a formação médica limita a atuação profissional diante das queixas sexuais.[7-9]

A medicina sexual atua na prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação de doenças relacionadas à função sexual, à identidade de gênero, à violência sexual, comportamento sexual individual e da parceria.[10] Há recomendações para que a assistência em medicina sexual seja baseada em uma abordagem biopsicossocial centrada na paciente, na utilização de algoritmo para diagnóstico e tratamento das queixas sexuais, obedecendo aos princípios da Medicina baseada em evidências.[10] A abordagem centrada na paciente é fundamentada em três critérios: o primeiro é a presença de insatisfação relacionada a algum domínio do ciclo de resposta sexual; o segundo é o autorrelato das queixas sexuais que impactam no bem-estar emocional, psicossocial e na qualidade de vida, mesmo na ausência de causas orgânicas; o terceiro é dirigir o foco do tratamento para a melhoria do bem-estar geral da paciente.[10] Assim, a *International Societyfor Sexual Medicine* (ISSM) propõe um algoritmo para nortear o diagnóstico e o tratamento das queixas sexuais obedecendo a uma sequência sucessiva e gradual de etapas.[10] A utilização

do algoritmo tem como objetivo melhorar o bem-estar sexual das pacientes e fornecer aos médicos subsídios para treinamento e desenvolvimento de habilidades para a assistência em medicina sexual.[10]

A etapa 1 consiste na investigação básica das queixas sexuais que deve incluir a história sexual, história médica e história psicossocial. A realização de exame físico e a solicitação de exames laboratoriais são altamente recomendados. A etapa 2 faculta a realização de exames adicionais e específicos para elucidação diagnóstica.[10] A etapa 3 oferta educação sexual para tomada de decisão terapêutica compartilhada entre médico, paciente e sua parceria. A definição da estratégia terapêutica focada nas necessidades e preferências da paciente resume a etapa 4. As possibilidades terapêuticas abrangem aconselhamento, psicoterapia, terapia medicamentosa e cirurgia em situações específicas. A etapa 5 abrange a avaliação da satisfação e do bem-estar sexual após a aplicação das intervenções terapêuticas escolhidas. A resolução dos sintomas com melhora da função sexual deve estar aliada à satisfação sexual individual e ao contexto do relacionamento com a parceria (quadro 1).[10]

Quadro 1. Algoritmo para abordagem diagnóstica e terapêutica das queixas sexuais.

Etapas	Descrição	
Etapa 1	Avaliação básica	História sexual, médica e psicossocial, exame físico e exames laboratoriais
Etapa 2	Interpretação dos resultados da avaliação básica: 1.resultados que não impedem o tratamento 2. resultados que indicam uma avaliação específica	Realizar ou indicar exames específicos
Etapa 3	Educação sexual individual e do casal	Tomada de decisão compartilhada (médico/paciente/parceria)
Etapa 4	Desenvolvimento de plano de tratamento de acordo com as necessidades e preferências das pacientes	Aconselhamento e modificação de estilo de vida Psicoterapia Terapia farmacológica Cirurgia
Etapa 5	Avaliação de bem-estar sexual: melhora da satisfação sexual e não apenas a resolução dos sintomas	Resultado do tratamento (avaliação da função sexual e aderência ao tratamento) Satisfação da paciente, da parceria e com o relacionamento

Fonte: Hatzichristou D *et al*., 2010.[10]

2. TRIAGEM PARA AVALIAÇÃO DO RISCO PARA DISFUNÇÕES SEXUAIS

As queixas relacionadas ao funcionamento sexual são prevalentes ao redor do mundo e aumentam com o avançar da idade.[11,12] A prevalência das disfunções sexuais femininas em geral varia de 50% a 60% na população mundial[8] e de 13,3% a 79,3% na população brasileira.[13] De todas as disfunções sexuais, a disfunção de desejo sexual hipoativo[14] é a mais prevalente ao redor do mundo,[11] com taxa de 75% entre mulheres no Brasil,[13] seguida da disfunção orgásmica[12] e das desordens da dor sexual.[14] Nesse sentido, há recomendações para que ginecologistas atuem na prevenção, no diagnóstico e no tratamento das disfunções sexuais femininas.[15-17]

A abordagem biopsicossocial das queixas sexuais[10] pode ser realizada por meio de instrumentos que permitem ao ginecologista identificar a paciente com risco para disfunção sexual.[18,19] Há vários instrumentos disponíveis para a triagem das queixas sexuais femininas, como o Índice de Função Sexual Feminina (FSFI)[18,19]e o Quociente Sexual Feminino (QS-F)[20]. Esses instrumentos são autoaplicados pelas pacientes e avaliam o risco de disfunção sexual com perguntas referentes aos domínios do ciclo de resposta sexual (desejo, excitação e orgasmo) em práticas sexuais ocorridas nos últimos 6 meses.[18,19] O FSFI foi traduzido e validado para uso em diversos países, inclusive para a língua portuguesa.[19] Esse instrumento é composto por 19 questões que pesquisam a respeito do desejo sexual, estímulo sexual subjetivo, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor nas práticas sexuais. As respostas das questões são pontuadas em escores, e o risco para disfunção sexual foi definido quando a soma total dos escores apresentar valor menor e igual a 26,5.[18]

O QS-F foi elaborado e validado em uma população de mulheres brasileiras contendo 10 perguntas sobre as fases do ciclo de resposta sexual, além do conforto, da satisfação e da sintonia com o parceiro durante as práticas sexuais. A somatória dos escores de todas as questões deve ser menor que 60 pontos para configurar o risco para disfunção sexual[20] (quadro 2). A aplicação de um desses instrumentos pode facilitar a abordagem das queixas sexuais apontando para o risco de disfunções sexuais. Entretanto a sua utilização não descarta a necessidade de anamnese a respeito da história sexual, médica e psicossocial das mulheres, especialmente para a indicação terapêutica das disfunções sexuais.[10]

Quadro 2. Quociente sexual – Versão feminina (QS-F).

Responda esse questionário, com sinceridade, baseando-se nos últimos seis meses de sua vida sexual, considerando a seguinte pontuação:
0 = nunca
1 = raramente
2 = às vezes
3 = aproximadamente 50% das vezes
4 = a maioria das vezes
5 = sempre

1. Você costuma pensar espontaneamente em sexo, lembra de sexo ou se imagina fazendo sexo?
( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

2. O seu interesse por sexo é suficiente para você participar da relação sexual com vontade?
( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

3. As preliminares (carícias, beijos, abraços, afagos etc.) a estimulam a continuar a relação sexual?
( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

4. Você costuma ficar lubrificada (molhada) durante a relação sexual?
( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

5. Durante a relação sexual, à medida que a excitação do seu parceiro vai aumentando, você também se sente mais estimulada para o sexo?
( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

6. Durante a relação sexual, você relaxa a vagina o suficiente para facilitar a penetração do pênis?
( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

7. Você costuma sentir dor durante a relação sexual, quando o pênis penetra em sua vagina?
( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

8. Você consegue se envolver, sem se distrair (sem perder a concentração), durante a relação sexual?
( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

9. Você consegue atingir o orgasmo (prazer máximo) nas relações sexuais que realiza?
( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

10. O grau de satisfação que você consegue com a relação sexual lhe dá vontade de fazer sexo outras vezes, em outros dias?
( ) 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

Resultado = padrão de desempenho sexual:
82–100 pontos: *bom a excelente*
62–80 pontos: *regular a bom*
42–60 pontos: *desfavorável a regular*
22–40 pontos: *ruim a desfavorável*
0–20 pontos: *nulo a ruim*

Como somar os pontos:
$2 \times (Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + [5\text{-}Q_7] + Q_8 + Q_9 + Q_{10})$
(Q = questão)

Fonte: Abdo, 2006.[20]

3. AVALIAÇÃO BÁSICA PARA DIAGNÓSTICO DAS DISFUNÇÕES SEXUAIS

Evidências apontam vulnerabilidades orgânicas, psicológicas, interpessoais e socioculturais que atuam no desenvolvimento das disfunções sexuais.[21,22] A avaliação diagnóstica básica das queixas sexuais deve incluir a coleta da história sexual, história psicossocial e história médica, além da realização de exame físico ginecológico e solicitação de exames laboratoriais, quando indicado.[10,23,24] A avaliação inicial com a coleta da história sexual ajudará o ginecologista a diferenciar as preocupações e queixas sexuais das disfunções sexuais,[23,25] também pode auxiliar no diagnóstico das disfunções sexuais[14], na terapêutica dos casos menos complexos e no encaminhamento adequado para os casos de maior complexidade.[17,23]

A Comissão Nacional Especializada em Sexologia da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (CNE Sexologia–FEBRASGO) sugere um algoritmo para a abordagem das queixas sexuais baseado na identificação da queixa e na pesquisa dos fatores associados às disfunções sexuais (orgânicos, psicológicos, sociais e mistos)[23]. A caracterização da queixa sexual deve ser iniciada com a identificação da fase do ciclo de resposta sexual que está afetada. A seguir, devem ser pesquisados: o tempo de surgimento da queixa, fatores desencadeantes, medicamentos utilizados, doenças associadas, insuficiência ovariana, uso de anticoncepcionais hormonais, antecedentes de violência sexual e fatores diádicos[23] (quadro 3).

Quadro 3. Algoritmo para investigação das queixas sexuais.

Queixa sexual
Identificar a fase do ciclo de resposta sexual afetada: (desejo sexual, excitação sexual, orgasmo, dor durante a penetração vaginal)
Caracterizar a queixa: Quando e há quanto tempo surgiu a queixa Fatores associados (doenças e medicamentos) Fatores desencadeantes (violência sexual, síndrome climatérica, estresse) História ginecológica e obstétrica História sexual pregressa História do relacionamento diádico

Fonte: Febrasgo, 2021.[23]

A história sexual deve investigar o tempo de evolução da queixa sexual, o contexto ambiental em que a queixa surge, quais os sentimentos e crenças envolvidos, a iniciação sexual, as experiências sexuais anteriores, masturbação, antecedentes de violência sexual e, por fim, as queixas e disfunções sexuais da parceria.[10,23,25] A história psicossocial deve perguntar a respeito do contexto relacional em que a queixa ocorre, além de pesquisar conflitos de relacionamento.[10,23,25] A história médica deve incluir questões de saúde mental como depressão, ansiedade e medicamentos utilizados, tabagismo, etilismo, prática de atividades físicas e outras comorbidades, como hipertensão arterial e diabetes.[10,23] A saúde sexual e reprodutiva deve ser investigada a respeito de idade da menarca, ciclos menstruais, partos, climatério, cirurgias ginecológicas, uso de métodos contraceptivos, antecedentes de infecções sexualmente transmissíveis, uso de terapia hormonal na peri e na pós-menopausa[23] (quadro 4). Essas condições podem atuar como fatores predisponentes, precipitantes, mantenedores e contextuais para as disfunções sexuais.[21,22] O objetivo de todo o percurso de avaliação das queixas sexuais é realizar o diagnóstico correto das disfunções sexuais.

Quadro 4. Perguntas para avaliação diagnóstica das disfunções sexuais.

Temas	Sugestões de perguntas
Queixa sexual	Conte sobre a sua queixa sexual Como você se sente a respeito desta queixa? O que você pensa a respeito dela? Em qual situação ou ambiente a queixa sexual surge?
Contexto do relacionamento	Fale do seu relacionamento atual: duração e envolvimento Como a queixa sexual acontece dentro do relacionamento? A sua parceria tem alguma queixa/ problema sexual?
Prática sexual atual	Você faz sexo com homem, mulher ou com ambos?
Iniciação sexual	Como ocorreu a sua iniciação sexual? Ocorreu com homem ou com mulher?
Masturbação	Fale da sua experiência com a masturbação
Experiências sexuais anteriores	Você já sofreu alguma experiência sexual que você considerou traumática? Você vivenciou algo na sua história de vida que deixa você desconfortável para realizar exame ginecológico?
Saúde reprodutiva	Quala idade da primeira menstruação? Como são os seus ciclos menstruais? Você engravidou alguma vez? Como ocorreram os partos e o puerpério? Você necessita usar algum método contraceptivo? Você já se submeteu a alguma cirurgia ginecológica? Quala idade da menopausa? Você usa terapia hormonal (TH)?
Saúde sexual	Você já teve alguma infecção sexualmente transmissível? Você faz uso de alguma terapia hormonal recreativa?
Saúde geral	Você faz tratamento para alguma doença?
Saúde mental	Você faz algum tratamento para depressão ou ansiedade? Usa algum medicamento?

Fonte: Hatzichristou D *et al*., 2010[10]; Febrasgo, 2021[23]; Rufino; Madeiro, 2017[24], Apolinário, 2017[25].

O exame físico e ginecológico pode auxiliar no diagnóstico de etiologias orgânicas de algumas disfunções sexuais como as desordens da dor sexual.[14] Os exames laboratoriais devem incluir perfil lipídico, glicêmico e hormonal, que inclui hormônio tireotrófico (TSH), prolactina e, em situações especiais, como na peri e na pós-menopausa natural e cirúrgica, a testosterona total.[10,23,26] Após essa avaliação inicial das queixas sexuais baseada em um modelo biopsicossocial, o ginecologista deve utilizar os critérios diagnósticos das disfunções sexuais disponíveis no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-V)[28]e no Código Internacional de Doenças – versão 11 (CID-11)[14] para o encaminhamento da terapêutica adequada (quadro 5).

Quadro 5. Classificação das disfunções sexuais femininas pelo CID–11 e pelo DSM-V.

CID–11		DSM–V	
HA00.0	Disfunção do desejo sexual hipoativo	N01	Transtorno do orgasmo feminino
HA01.0	Disfunção da excitação sexual feminina	N04	Transtorno do interesse/excitação sexual feminino
HA02.0	Anorgasmia	N06	Transtorno da dor genitopélvica de penetração
HA0Z	Disfunções sexuais inespecíficas	N07	Disfunção sexual induzida por substância/medicação
HA20	Desordem sexual de dor à penetração	N08	Disfunção sexual sem outra especificação
HA2Z	Desordens de dor sexual inespecíficas		

Fonte: OMS, 2020[14]; APA, 2014[28].

4. ABORDAGEM TERAPÊUTICA DAS QUEIXAS SEXUAIS

A abordagem terapêutica das queixas sexuais pode ser realizada por meio da aplicação de modelos de intervenção que orientam a resolução de quadros de complexidade variável.[29,30] Embora nem toda queixa sexual preencha critérios diagnósticos para ser considerada uma disfunção sexual, ela deve ser valorizada e, consequentemente, deve ser alvo das intervenções terapêuticas. Nesse sentido, os ginecologistas podem atuar de forma resolutiva diante de queixas sexuais menos complexas e encaminhar para a terapia especializada apenas os casos de maior complexidade.[17] Os instrumentos de abordagem PLISSIT e TOP disponibilizam intervenções que atendem ao modelo biopsicossocial com etapas sucessivas de intervenção.[29,30,34] O modelo PLISSIT é amplamente utilizado e considerado eficaz em atender à diversidade etiológica das queixas

sexuais[31-34]. O modelo TOP pretende auxiliar os ginecologistas a lidar com as queixas sexuais das pacientes, por meio da educação em sexualidade, sem o recurso da terapia sexual.[30]

O modelo de intervenção PLISSIT apresenta quatro etapas, assim descritas: permissão (P), informações limitadas (LI), sugestões específicas (SS) e terapia intensiva (IT)[29]. Na etapa permissão, o ginecologista deve permitir que a paciente fale livremente sobre suas queixas sexuais, além de validar os comportamentos sexuais satisfatórios já experienciados por ela. A oferta de informações limitadas é a etapa para dirimir crenças que sustentam as queixas sexuais por meio da educação em sexualidade. O ginecologista deve oferecer conhecimentos sobre a anatomia dos genitais, a fisiologia da resposta sexual e o ciclo de resposta sexual. As sugestões específicas devem orientar mudanças de comportamento sexual baseados nas informações ofertadas pela educação em sexualidade. A etapa de terapia intensiva consiste em encaminhar os casos mais complexos, que não tiveram resolutividade nas etapas anteriores, para a terapia sexual.[17,34]

O modelo TOP foi desenvolvido com base no modelo PLISSIT e apresenta três etapas de intervenção: ensinar sobre a resposta sexual (T), orientar sobre a saúde sexual (O), além de permitir e estimular o prazer sexual (P).[30] Na primeira etapa, o ginecologista deve ensinar às pacientes sobre as fases da resposta sexual (desejo, excitação e orgasmo). A orientação sobre a saúde sexual inclui a oferta de informações sobre anatomia genital, fisiologia sexual, estímulos e prazer sexual, métodos contraceptivos e infecções sexualmente transmissíveis. A terceira etapa consiste em permitir, estimular e validar a busca pelo prazer sexual embasada pelas repercussões socioculturais repressivas que frequentemente recaem sobre a sexualidade feminina. Os mitos e crenças errôneas sobre a sexualidade devem ser dirimidos, oportunizando a mudança de atitudes e comportamentos sexuais.[30]

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sexualidade é reconhecida como um pilar da assistência integral à saúde e envolve aspectos positivos, como o prazer, a satisfação e a autoestima sexual. Aspectos biopsicossociais interagem mutuamente e impactam na sexualidade, podendo agir como fatores predisponentes, precipitantes, mantenedores e contextuais das disfunções sexuais. A assistência em medicina sexual atua para prevenir, diagnosticar, tratar e reabilitar doenças relacionadas à função sexual, entre outros. Apesar desses conhecimentos, evidências consistentes apontam obstáculos na abordagem das queixas sexuais em contextos assistenciais que incluem a Ginecologia.

A assistência em medicina sexual deve ser centrada na paciente com uma abordagem biopsicossocial, apoiada nos princípios da Medicina baseada em evidências e guiada por algoritmos para o diagnóstico e tratamento das queixas sexuais. A avaliação das queixas sexuais deve percorrer um roteiro sequencial que envolve a coleta da história sexual, médica e psicossocial, além da realização de exames físico e laboratoriais. Há instrumentos específicos para autopreenchimento pelas pacientes que objetivam a triagem do risco para as disfunções sexuais. O uso desses instrumentos aliado a algoritmos para a investigação das queixas sexuais auxilia o ginecologista no diagnóstico correto das disfunções sexuais, permitindo a diferenciação entre as queixas/preocupações sexuais das disfunções sexuais.

A interpretação dos resultados dessa avaliação inicial favorece o diagnóstico das disfunções sexuais baseadas em critérios diagnósticos propostos pelo CID-11 e DSM-V. O plano de tratamento deve ser traçado em decisão compartilhada com o médico, a paciente e a parceria. Há recomendações para o uso de modelos, como o PLISSIT e o TOP, que guiam o ginecologista em etapas sucessivas de intervenção, partindo das menos complexas até o encaminhamento para terapias específicas. A educação em sexualidade é a base de todas as terapias para tratamento das disfunções sexuais. Os tratamentos incluem aconselhamento, mudança de estilo de vida, terapia farmacológica, psicoterapia e cirurgia em casos específicos. O objetivo final é melhorar a satisfação sexual, o prazer, o bem-estar geral e a qualidade de vida individual e no relacionamento com a parceria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Measuring sexual health: conceptual and practical considerations and related indicators [internet]. 2010. Acesso em 17 jul. 2021. Disponível em: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/who_rhr_10.12/en/index.html

2. Dyer K, das Nair R. Why don't healthcare profissionals talk about sex? A systematic review of recent qualitative studies conducted in the United Kingdom. J Sex Med. 2013; 10(11):2658-70.

3. World Health Organization. Defining sexual health: report of a technical consultation on sexual health [internet]. 2006. [Acesso em 17 jul. 2021]. Disponível em: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/defining_sexual_health.pdf

4. Anderson, R. Positive sexuality and its impact on over all wellbeing. Bundesgesundheitsblatt-GesundheitsforschungGesundheitsschutz. 2013; 56(2):208–14.

5. Rufino AC, Madeiro A, Trinidad AS, Santos RR, Freitas I. Disclosure of sexual orientation among women who have sex with women during gynecological care: a qualitative study in Brazil. J Sex Med. 2018; 15(7):966-73.

6. Komlenac N, Hochleitner M. Predictors for low frequencies of patient-physician conversations concerning sexual health at an Australian university hospital. Sex Med 2020; (4):287-94.

7. Rufino AC, Madeiro A, Girão MJBC. Sexuality education in Brazilian medical schools. J Sex Med. 2014; (5):1110-7.

8. Bitzer J, Platano G, Tschudin S, Alder J. Sexual counseling for women in the context of physical diseases: a teaching model for physicians. J Sex Med. 2007; 4(1):29-37.

9. Abdo CHN, Oliveira Junior WM. O ginecologista brasileiro frente às queixas sexuais femininas: um estudo preliminar. Rev Bras Med. 2002; 59(3):179-86.

10. Hatzichristou D, Rosen RC, Derogatis LR, Meuleman EJH, Sadovsky R, Symonds T. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. J Sex Med. 2010;7(1):337-48.

11. Koops TU, Briken P. Prevalence of female sexual function difficulties and sexual pain assessment by the female sexual function index: a systematic review. J Sex Med. 2018;15(11):1591-99.

12. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Laumann E, Lee SW, Segraves RT. Incidence and prevalence of sexual dysfunction in women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. J Sex Med. 2016; 13(2):144-52.

13. Wolpe RE, Zomkowski K, Silva FP, Queiroz APA, Sperandio FF. Prevalence of female sexual dysfunction in Brazil: a systematic review. Eur J ObstetGynecolReprodBiol.2017; 211:26-32.

14. Organização Mundial da Saúde. CID-11 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 11ª rev. Genebra: OMS; 2020.

15. Lara LAS, Scalco SCP, Rufino AC, de Paula SRC, Fernandes ES, Pereira JML, et al. Management of hipoactive desire disorder in women in the gynecological setting. RevBrasGinecol Obstet. 2021; 43(5):417-24.

16. Lopes GP, Lara LA, Scalco SC, Rufino AC, Troncon JK,Abdo CHN, et al. Tratamento das disfunções sexuais no consultório do ginecologista. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO – Ginecologia, nº 11/Comissão Nacional Especializada em Sexologia).

17. Lara LAS, Rosa e Silva AC, Romão AP, Junqueira FR. The assessment and management of female sexual dysfunction. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(6):312-21.

18. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Marital Ther. 2000; 26(2):191-208.

19. Thiel RRC, Dambros M, Palma PCR, Thiel M, Ricceto CLLZ, Ramos MF. Tradução para português, adaptação cultural e validação do *Female Sexual FunctionIndex*. RevBrasGinecol Obstet. 2008;30(10):504-10.

20. Abdo CHN. Elaboração e validação do quociente sexual-versão feminina, uma escala para avaliar a função sexual da mulher. Rev Bras Med. 2006; 63(9):477-82.

21. Althof S, Needle RB. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction in women: an update. Arab J Urol. 2013;11(3):299-304.

22. Brotto L, Atallah S, Johnson-Agbakwu C, Rosenbaum T, Abdo C, Byers ES, et al. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. J Sex Med. 2016; 13(4):538-71.

23. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Anamnese em sexologia e os critérios diagnósticos das disfunções sexuais. São Paulo: FEBRASGO, 2021 (Protocolo FEBRASGO–Ginecologia, n. 60/Comissão Nacional Especializada em Sexologia).

24. Rufino AC, Madeiro A. Cuidados à saúde de mulheres lésbicas e bissexuais. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2017. (Tópicos em Saúde Sexual – Comissão Nacional Especializada em Sexologia).

25. Apolinário TD. Disfunções sexuais femininas consequentes à violência sexual. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2017. (Tópicos em Saúde Sexual – Comissão Nacional Especializada em Sexologia).

26. Galdiero M, Pivonello R, Grasso LF, Cozzolino A, Colao A. Growthhormone, prolactina, andsexuality. J Endocrinol Invest. 2012;35(8):782-94.

27. Kingsberg SA. Taking a sexual history. ObstetGinecol Clin North Am. 2006;33(4):535-47.

28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5ª ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2014.

29. Annon J. The PLISSIT model: a proposed conceptual scheme for the behavioral treatment of sexual problems. J Sex Educ Ther. 1976; 2:1-15.

30. Lara LA, Scalco SC, Troncon JK, Lopes GP. A model for the management of female sexual dysfunctions. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017; 39(4):184-94.

31. Banaei M, Torkzahrani S, Ozgoli G, Azad M, Mahmoudikohani F, Pormehr-Yabandeh. Adressing the sexual function of women during first six month after delivery: aquasi-experimental study. Mater Sociomed. 2018; 30(2):136-40.

32. Kazemi Z, Mousavi MS, Etemadifar M. The effect of counseling based on the PLISSIT model on sexual quality of life of married women with multiple sclerosis referring to MS center in 2019: a randomized, controlled trial. Arch WomensMent Health. 2021; 24(3):437-44.

33. Faghani S, Ghaffari F. Effects of sexual rehabilitation using the PLISSIT model on quality of sexual life and sexual functioning in post-mastectomy breast cancer survivors. Asian Pac J Cancer Prev. 2016; 17(110):4845-51.

34. Farnam F, Janghorbani M, Raisi F, Merghati-Khoei E. Compare the effectiveness of PLISSIT and sexual health models on women's sexual problems in Tehran, Iran: a randomized controlled trial. J Sex Med. 2014; 11(11):2679-89.

CAPÍTULO 5

COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA

Francisca Lopes dos Santos Macedo

Introdução

A colpocitologia oncótica é o estudo das células esfoliadas cervicovaginais. É um exame capaz de analisar os tecidos do colo do útero, vagina e vulva, de forma ampliada e detalhada, buscando sinais que podem indicar inflamação ou presença de doenças e assim diagnosticar lesões benignas, pré-malignas (que antecedem o câncer) e lesões malignas.[1]

Há diversos fatores envolvidos na etiologia do câncer do colo uterino. Décadas de pesquisa epidemiológica estabeleceu a forte associação entre a atividade sexual e o desenvolvimento do carcinoma cervical, implicando um agente microbiológico como seu fator etiológico primário: o Papilomavírus humano (HPV). Métodos de análise por meio de biologia molecular evidenciaram que esse agente é aceito como a causa de quase 100% das neoplasias cervicais. Entre seus 14 tipos oncogênicos, o HPV-16 e o 18 são os mais comumente relacionados a esse tipo de câncer.[2]

Todavia, embora os exames de rastreamento sejam capazes de selecionar as mulheres com maior risco de apresentar lesão cervical pré-neoplásica, ou mesmo invasora, nem sempre um resultado alterado corresponde à doença histológica. Além disso, nem todas as mulheres infectadas pelo HPV avançarão para um câncer, e mesmo as lesões intraepiteliais cervicais podem apresentar regressão espontânea. Alguns fatores têm sido associados à persistência da infecção pelo Papilomavírus ou às lesões cervicais morfológicas.[3]

Considerando que muitas características do comportamento sexual são constantemente associadas a um risco maior para o câncer cervical, sugere-se que esse câncer se comporta como uma doença sexualmente transmissível. Múltiplos parceiros sexuais e início da atividade sexual precoce, alta paridade, tabagismo, uso de anticoncepcional hormonal, fatores dietéticos e imunossupressão, entre outros, têm sido implicados como potenciais fatores de risco para o carcinoma cervical.[4]

Pela elevada magnitude e pela possibilidade de controle por intervenção e execução de ações organizadas para prevenção e detecção precoce, o câncer do colo do útero é considerado

prioridade da Política Nacional de Atenção Oncológica no Brasil, integrando o plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (Plano de Dant). A incidência e a mortalidade por esse tipo câncer podem ser reduzidas por meio da detecção e tratamento precoce das lesões escamosas intraepitelial de alto grau, precursoras do câncer invasivo. A maioria dos casos pode ser prevenida por meio do rastreamento.[5]

Rastreamento de câncer do colo uterino

A citologia oncótica é o principal método utilizado no diagnóstico precoce das lesões cervicais. Detecção precoce significa diagnosticar o mais cedo possível, identificando casos iniciais, para aumentar as chances de recuperação e diminuir a agressividade do processo terapêutico. A evolução do câncer de colo uterino ocorre lentamente, portanto, quanto mais precocemente é encontrada a alteração, menor é o custo do tratamento e maior é a probabilidade de cura.[6]

O método foi empregado pela primeira vez em 1954, por Geórgicos Nicholas Papanicolau e Herbert Frederick Traut, utilizando a técnica do esfregaço de células cervicais, teste que se tornaria conhecido como exame Papanicolau. Apesar de não ser infalível, mostrou-se capaz de detectar o câncer de colo de útero antes de qualquer sintoma, ainda em uma fase possível de obter resposta adequada ao tratamento.[7] É hoje o principal método diagnóstico empregado para rastreamento precoce das lesões cervicais.[5]

O câncer do colo do útero é um exemplo de controle e do impacto positivo da detecção precoce na morbimortalidade, como pode ser verificado em países que organizaram programas efetivos de rastreamento populacional. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), com uma cobertura da população-alvo entre 80% e 100% pelo exame citologia e uma rede organizada para diagnóstico e tratamento adequado, é possível reduzir em média de 60% a 90% o câncer invasivo na população.[8]

Todavia, apesar de mostrar-se efetivo ao reduzir o câncer, proporcionando queda abrupta nos índices de incidência e mortalidade, especialmente nos países em que foi aplicado de forma organizada, não se conseguiu erradicar o câncer. Centenas de milhares de mulheres morrem por câncer de colo de útero a cada ano. Nos países desenvolvidos, observou-se estagnação nas taxas de incidência há décadas e, nos países em desenvolvimento, houve redução, mas ainda são altas a incidência e a mortalidade pela doença. É o segundo tipo mais comum entre mulheres no mundo e representa um grave problema de saúde pública no nosso país, merecendo atenção especial, sobretudo nas ações de prevenção e controle dos fatores de risco presentes na população.[9]

No Brasil, a estratégia adotada de rastreamento é a oferta do exame de Papanicolau para a população feminina na faixa etária de 25 a 59 anos, considerada como a de maior risco. É recomendado que as mulheres assintomáticas, com vida sexual ativa, realizem o exame com periodicidade de três anos, até atingir os 64 anos, após dois resultados normais consecutivos, nos últimos cinco anos.[10]

A prevenção secundária é uma estratégia efetiva para reduzir a incidência e a mortalidade pela doença invasora, devendo ser realizada considerando as ferramentas disponíveis. Nos locais

com recursos limitados, onde já existe uma estratégia baseada em citologia convencional, o rastreamento deve ser estimulado com busca ativa das mulheres que se encontram na faixa etária de maior risco.[11]

No sistema público de saúde brasileiro, o rastreamento é baseado na citologia convencional, enquanto no sistema privado, há disponibilidade da citologia em base líquida e teste do HPV, apesar de não haver dados disponíveis de uso em escala comercial.[10]

Alguns países orientam a coleta da citologia a partir de 21 anos até os 69 anos, com periodicidade trienal.[12] Podem ser excluídas do rastreamento mulheres histerectomizadas por lesões benignas, desde que os exames anteriores sejam normais, e as que são virgens. Mulheres com imunossupressão ou imunodeficiência devem realizar o exame após o início da atividade sexual, semestralmente no primeiro ano e, se apresentarem resultados normais, manter o seguimento anual. Caso apresentem CD4 abaixo de 200 cels./mm^3, o rastreamento preconizado deverá ser semestral.[11]

Nos Estados Unidos, o teste que rastreia o DNA do HPV pode ser usado como alternativa. Anteriormente, era recomendado que mulheres com idade entre 21 e 29 anos deviam fazer rastreamento a cada 3 anos, desde que os exames anteriores não apresentassem alteração. Aquelas na faixa dos 30 aos 65 anos podiam ter indicação para fazer o Papanicolau a cada 3 anos, um teste de DNA dos tipos de HPV de maior risco a cada cinco anos ou ainda os dois, ou seja, DNA e rastreamento a cada 5 anos.[8]

Diretrizes recentemente atualizadas da *American Cancer Society (ACS)* propõem o adiamento da idade de início para 25 anos, recomendando pesquisa do HPV como o método preferencial para rastreio inicial. As diretrizes de 2020 da ACS também recomendam interromper a triagem aos 65 anos nas mulheres com 10 anos de resultados normais em verificações regulares. Aquelas que tiveram o colo do útero removido por outros motivos, que não o câncer cervical, não precisam de rastreio. Normas de acompanhamento continuam a se aplicar a pessoas que receberam vacinas contra o HPV e a indivíduos transgêneros que mantêm o colo do útero.[8]

O teste de Papanicolau a cada 3 anos ainda é recomendado pela maioria das principais sociedades médicas, mas o exame de HPV sozinho pode ser considerado uma alternativa quando o acesso universal a esse teste para o rastreamento do câncer cervical estiver disponível sem barreiras.[12]

Métodos

Métodos tecnologicamente diferentes têm sido sugeridos para o rastreamento do câncer cervical. Entre os atualmente disponíveis, há a citologia cervical, que pode ser convencional ou em base líquida, e os testes de pesquisa do DNA de HPV. Alguns países já adotam a pesquisa do DNA-HPV oncogênico como rastreamento primário, por ser mais efetivo na detecção de lesões de alto grau.[13]

A colpocitologia é o exame de prevenção mais adequado, prático, simples e barato para o rastreamento do câncer de colo uterino. Consiste no esfregaço ou raspado de células esfoliadas do epitélio cervical, captado na endocervice ou ectocervice.[14]

Estudos demonstram que a técnica convencional da citopatologia apresenta limitações, como a distribuição não homogênea das células no esfregaço, pequeno número de células que permanecem na lâmina (20%), presença de leucócitos, hemácias e restos celulares em excesso, prejudicando a análise microscópica, além de fatores dependentes da coleta do material celular, como insuficiente representatividade da junção escamo-colunar (JEC) e secagem ou má fixação do material.[15, 16]

A citologia em meio líquido foi desenvolvida visando diminuir as falhas da convencional por apresentar uma melhor disposição celular, facilitando a interpretação, redução do número de hemácias, exsudado inflamatório e muco, além de possibilitar a preparação de lâminas adicionais em caso da necessidade de complementação ou uso de material residual para testes moleculares e identificação de HPV e outros agentes microbiológicos. Além disso, essa metodologia permite uma melhor randomização das células que são transferidas para as lâminas, permitindo que todo o material seja processado, evitando, consequentemente, perdas indesejáveis da amostra celular.[17]

Na citologia cervical convencional, as células são dispostas em uma lâmina de vidro e, em seguida, fixadas e coradas com uma combinação de corantes. As células são inspecionadas usando microscopia de luz para identificar anormalidades, como alterações de características morfológicas ou nucleares. Quando indicado, o teste de HPV deve ser coletado separadamente. A presença de microrganismos nos esfregaços e as alterações reacionais benignas produzidas por eles podem contribuir para o estabelecimento do diagnóstico de vaginite ou vaginose e avaliar a intensidade da reação inflamatória, acompanhando sua evolução. Além disso, a técnica permite melhor acurácia para a detecção de microrganismos cérvico-vaginais pela aplicação de critérios morfológicos com a vantagem, em relação ao exame direto e cultura, de permitir o arquivamento das lâminas.[18]

Na citologia de base líquida, pode-se reanalisar a amostra para verificar a presença de vírus conhecidos por promover o desenvolvimento de câncer, a exemplo de alguns tipos de vírus como Papilomavírus humano. O teste de HPV pode ser realizado no material da mesma coleta (coteste ou teste reflexo).[18]

Nos locais com mais disponibilidade de recursos, a citologia de base líquida deve ser instituída visando à aquisição de exames de melhor qualidade e menos resultados insatisfatórios, possibilitando pesquisas complementares na mesma amostra, como o teste DNA-HPV (teste reflexo), bem como pesquisa de *Chlamydiatrachomatis*, *Neisseria* e outros agentes infecciosos. Destaca-se que a pesquisa do DNA-HPV é aconselhada a partir dos 30 anos, sendo contraindicada abaixo de 25 anos e inaceitável em adolescentes.[19]

No rastreamento de rotina, tanto a citologia convencional quanto a citologia de base líquida são aceitáveis. A citologia líquida fornece material para identificar mulheres que estão com risco de desenvolver a doença invasora, como o teste reflexo e ocoteste, sendo este último o exame de material coletado em meio líquido e testado para citologia e pesquisa de DNA-HPV simultaneamente. Já o teste reflexo é usado para citologia inicialmente, e se esta apresentar resultado anormal, será realizada pesquisa de DNA-HPV.[12]

O alto valor preditivo negativo do teste HPV permite identificar mulheres com baixo risco de desenvolver lesões precursoras e/ou ser diagnosticadas com lesões significativas nos próximos 3 a 5 anos, afastando-as, com segurança, dos rastreamentos frequentes.[19,20]

Para que o exame citopatológico esteja em conformidade, são necessárias orientações para reduzir amostras inadequadas. Esta pode ser rejeitada, entre outros aspectos, por lâmina danificada ou erro de identificação. Pode ser insatisfatória por presença de sangue, piócitos, dessecamentos, contaminantes e superposição celular. Desse modo, a coleta deve ser de boa qualidade, e o laboratório deve seguir as normas de análise segundo os indicadores de qualidade. Recomendações do preparo para a coleta ideal incluem ausência de sangramento, duchas e uso de medicamentos intravaginais, além da abstinência sexual 72 horas anteriores à coleta. O melhor período do ciclo é o ovulatório, porém, em mulheres com metrorragia de causa desconhecida, deve-se realizar o exame ginecológico de rotina e, eventualmente, a coleta. Em puérperas, quando possível, recomenda-se aguardar de 6 a 8 semanas para o exame.[21]

A coleta dupla (ecto e endocérvice) é indicada no sistema público de saúde no país para garantir que o colo seja visualizado e priorizado durante o procedimento. O método consiste na exposição do colo uterino pelo espéculo de Collins, preferivelmente descartável, e na remoção delicada dos conteúdos vaginal e cervical excessivos, com algodão. Procede-se, então, à esfoliação do material ectocervical com espátula de Ayre em rotação de 360º e à introdução da escova endocervical a 1,5 cm em movimentos de vai e vem, e rotação. O material é colocado em camada fina sobre lâmina de vidro identificada e imediatamente fixada com spray ou em frasco com álcool a 70%.[10, 21]

Na citologia em base líquida, a coleta é feita da mesma forma, mas a espátula de Ayre é de plástico, e os materiais da espátula e da escova (*cytobrush*) são agitados em frasco com líquido conservante, e não colocados sobre a lâmina. Quando o frasco chega ao laboratório, obtêm-se, por processamento automatizado ou semiautomatizado, as células a serem estudadas, isentas de produtos de dessecamento e com detritos minimizados, e a lâmina é preparada em única camada, *monolayer*, para facilitar a leitura.[19]

Para detectar lesões histológicas, o rastreamento citológico apresenta grande variação de sensibilidade. A principal característica para tal é a predominância do trabalho manual, desde a coleta do material até a emissão e liberação do resultado pelo laboratório. O desempenho pode, assim, estar relacionado com a qualidade dos recursos humanos envolvidos.[16]

A citologia convencional apresenta índices entre 20% e 40% de exames falso-negativos, dependendo da coleta e do laboratório, predispondo, assim, a questionamentos a respeito da eficácia do método como rastreamento primário. A sensibilidade e a especificidade da citologia variam consideravelmente, assim como também há grande variação dos observadores na interpretação dos achados citológicos, principalmente nas atipias de significado indeterminado ou de lesões de baixo grau. A citologia é mais sensível na detecção de anormalidades escamosas que na detecção de lesões glandulares. Alterações colposcópicas do epitélio escamoso são detectadas mais facilmente que o glandular. A localização do epitélio glandular no canal pode dificultar detecção de lesões incipientes no rastreamento de rotina pela citologia.[19]

As atipias são classificadas em escamosas ou glandulares e podem ser divididas em: escamosas (atipias escamosas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas - AESIPNN/ASCUS e atipias escamosas de significado indeterminado em que não se pode afastar lesão de alto grau - AESILEAG/ ASC-H); glandulares (atipias glandulares de significado indeterminado, tanto para as possivelmente não neoplásicas quanto para aquelas em que não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau - AGSI/ AGC). Para cada tipo de atipia, existem condutas preconizadas.[22]

A conduta recomendada em caso de atipias escamosas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas é a repetição da citologia seis meses depois para mulheres com 30 anos ou mais, e para mulheres abaixo dessa idade, repetição 12 meses depois, precedida, quando necessário, do tratamento de processos infecciosos e de melhora do trofismo genital. No caso das atipias escamosas de significado indeterminado não podendo eliminar neoplasias, deve-se fazer encaminhamento para realizar exame colposcópico e, se necessário, realização de biópsia.[23]

A colposcopia é feita quando o diagnóstico da citologia aponta uma lesão pré-neoplásica ou neoplásica e é utilizada principalmente para que se possa escolher o local para a realização da biópsia. A histologia é feita quando a colposcopia acusa lesões sugestivas de alto grau ou quando houver discordância entre o exame colposcópico e o citológico. Esse método é considerado o padrão-ouro, pois pode oferecer um diagnóstico preciso da lesão. Os exames citológicos, colposcópicos e histológicos são complementares e formam a base do diagnóstico de lesão do colo uterino.[14]

Algumas sociedades têm recomendado o uso do teste de HPV como rastreamento primário sem uso da citologia sugerido para mulheres acima de 25 anos. Se o teste de HPV apresentar resultado negativo, a recomendação é que as mulheres acima de 65 anos de idade e sem história de alterações anteriores interrompam o rastreamento.[11, 12,19]

O seguimento adequado dos resultados anormais é essencial para o efetivo rastreamento do câncer de colo uterino. Todavia o uso de metodologias específicas para identificação de agentes microbiológicos em programas de saúde é limitado, tendo em vista o elevado custo, não sendo frequentemente utilizadas na rotina pública de saúde.[9]

Resultados dos exames citológicos

O princípio básico da citopalogia é identificar alterações na morfologia celular, observando-se o citoplasma e o núcleo das células, retiradas do colo do útero e coradas pela técnica de Papanicolau. As características citoplasmáticas indicam o grau de diferenciação celular. Quando as células são alteradas, podem mostrar diferenças na quantidade, forma, coloração etc. O núcleo indica se a célula está normal, saudável ou se está sofrendo alterações inflamatórias, pré-neoplásicas e até mesmo neoplásicas. O rastreamento do câncer do colo do útero se baseia na história natural da doença e no reconhecimento de que ela evolui a partir de lesões precursoras (lesões intraepiteliais escamosas de alto grau).[24]

A coleta, o preparo e a interpretação da lâmina devem obedecer aos critérios de qualidade e à classificação vigente, considerando o que preconiza o Sistema de Bethesda e o Diagnóstico Citopatológico Descritivo atualizado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA).[1,10]

De acordo com a FEBRASGO,[13] o resultado do exame citopatológico deve considerar: (1) Tipo de amostra, se convencional ou em base líquida, considerando que é importante a forma de preparo, uma vez que a adequabilidade do material é avaliada de forma diversa para cada meio; (2) Adequabilidade da amostra, que inclui se é satisfatória para avaliação, se o componente endocervical/zona de transformação está ausente, presente ou insatisfatório; se o espécime rejeitado/não processado foi por ausência ou erro na identificação da lâmina [se quebrada, danificada, ausente ou outras causas]; se o espécime foi processado e avaliado como insatisfatório por conter material acelular ou hipocelular (células compõem menos de 10% da amostra), sangue, piócitos, artefatos de dessecamento ou contaminantes externos em mais de 75% da amostra; intensa sobreposição celular em mais de 75% da amostra ou outras causas; (3) Categorização da amostra, se negativa para lesão intraepitelial ou malignidade na amostra analisada; anormalidades em células epiteliais; (4) Interpretação/resultado, verificar achados não neoplásicos; variações celulares não neoplásicas (metaplasia escamosa, alterações ceratóticas, metaplasia tubária, atrofia, alterações relacionadas à gravidez); alterações celulares reativas associadas (inflamação incluindo reparo típico, cervicite linfocítica/folicular, radiação, DIU, células glandulares pós-histerectomia); (5) Organismos, se há presença de *Trichomonasvaginalis,* organismos fúngicos morfologicamente consistentes com *Candida*spp, desvio da flora sugestivo de vaginose bacteriana, bactérias morfologicamente consistentes com *Actinomyces*spp, alterações celulares consistentes com vírus herpes simples, alterações celulares consistentes com citomegalovírus; (6) Outros achados (células endometriais em mulheres com idade igual ou superior a 45 anos); (7) Anormalidades em células epiteliais como células escamosas [células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) com características suspeitas de invasão, carcinoma de células escamosas]; células glandulares [células glandulares endocervicais atípicas, sem outras especificações (SOE), células endometriais atípicas, sem outras especificações (SOE), células glandulares atípicas, sem outras especificações (SOE), células glandulares endocervicais atípicas, favorecendo a neoplasia, células glandulares atípicas favorecendo a neoplasia, adenocarcinoma endocervical *in situ,* endocervical, endometrial, extrauterino ou ainda adenocarcinoma sem outras especificações (SOE)]; (8) Outras neoplasias malignas e (9) Observações (notas educativas, explicativas, testes adjuvantes).

Conduta em anormalidades citológicas

A conduta indicada com base em resultados citopatológicos anormais objetiva, prioritariamente, identificar, localizar e tratar lesões histológicas significativas (precursoras de câncer) associadas a categorias citológicas de mais risco de lesão intraepitelial escamosa de alto grau

(HSIL), células escamosas atípicas, não se podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H), células glandulares atípicas (AGC), adenocarcinoma *in situ* (AIS), bem como diagnosticar lesões invasoras, encaminhando-as para tratamento adequado.[13]

O quadro abaixo descreve o resumo da conduta inicial com base nas alterações citopatológicas, demonstrando as diretrizes nacionais e americanas. Foram incluídas nessa recomendação a conduta das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo de Útero (Ministério da Saúde, 2016) e da American Society Colposcopyand Cervical Pathology (ASCCP, 2019).[8]

Diagnóstico citológico	**Idade**	**Conduta inicial MS Brasil**	**Conduta inicial ASCPP**
ASC-US	< 25 anos	Repetir em três anos	Teste DNA HPV
	25 - 29 anos	Repetir em um ano	Risco inferior a 4%: seguimento com citologia e teste DNA HPV
	≥ 30 anos	Repetir em seis meses	Risco igual ou superior a 4%: colposcopia imediata
ASC-H	Todas	Colposcopia	Colposcopia
AGC todas as categorias	Todas	Colposcopia Ultrassom transvaginal se:≥ 35 anos ou < 35 anos se sangramento anormal. Se colposcopia normal: avaliação do canal endocervical	Colposcopia + amostra endometrial > 35 anos ou em < 35 anos, se risco de câncer endometrial (SOP, obesidade ou sangramento anormal)
AGC células endometriais atípicas SOE ou in situ	-	Colposcopia imediata Ultrassom transvaginal se: ≥ 35 anos ou <35 anos se sangramento anormal	Amostra endometrial/ endocervical (se não gestante) Colposcopia imediata ou após ausência de doença endometrial
LSIL	< 25 anos	Repetir citologia em três anos	Repetir citologia em um ano
	≥ 25 anos	Repetir citologia em seis meses	Teste DNA HPV Risco igual a 4% a 24%: Colposcopia Risco igual a 0,55% a 3,9%: repetir em um ano

HSIL	< 25 anos	Colposcopia Biópsia, se achados maiores	Biópsia
	≥ 25 anos	Colposcopia EZT, se achados maiores, se ZT tipo 1 ou 2 Biópsia e avaliação do endocérvice, se ZT tipo 3	Risco superior a 60%: EZT Risco entre 25% e 59%: tratamento ou colposcopia Risco entre 4% e 24%: colposcopia HSIL histológico e risco superior 60% excisão preferida.Ablação é aceitável. NIC 3 deve sempre ser tratado
HSIL com características suspeitas de invasão	Todas	Colposcopia Casos especiais: EZT	Colposcopia Casos especiais: EZT
Carcinoma escamoso Adenocarcinoma *in situ (*AIS) ou invasor	Todas	Colposcopia	Colposcopia

Fonte: Protocolo FEBRASGO, n. 34, 2021.

Quando houver disponibilidade, deve-se realizar a pesquisa do DNA do HPV oncogênico no rastreamento, por seu alto valor preditivo negativo. O resultado negativo permite aumentar o tempo de seguimento. Se o cálculo de risco da ASCCP 2019 estiver entre 0,15% e 0,54%, ou abaixo de 0,15%, poderá ser espaçada a repetição do exame, respectivamente, para 3 ou 5 anos com segurança. Se o teste for positivo ou o cálculo de risco for maior que 4%, a recomendação será a realização de colposcopia. Pode-se optar por fazer a colposcopia apenas se, na genotipagem, o tipo 16 e/ou 18 estiverem presentes.[11] Ambos os protocolos admitem que a amostra endocervical seja colhida em caso de junção escamocolunar (JEC) não visível ou colposcopia normal.[10]

Situações especiais

Mulheres até 24 anos: em razão da baixa incidência de câncer, porém com a alta incidência de infecção por HPV com remissão espontânea, não é recomendada a realização de exame citopatológico. Se realizado e apresentar ASC-US, a orientação é o controle trienal e, após o exame, retornar à normalidade e reiniciar o rastreamento após 25 anos. Se mantiver ASC-US, a partir dessa idade, encaminhar para a colposcopia. Na gestação, o câncer cervical é raro, e se a mulher apresentar ASC-US, a conduta será a mesma da não gestante. Se for realizar colposcopia, deve-se praticar biópsia somente na presença de suspeita de lesão invasiva.

Mulheres após a menopausa: recomenda-se administrar estrogenioterapia prévia antes de repetir a citologia ou a colposcopia. A atrofia pode descamar como ASC-US na citologia e tornar a colposcopia inadequada.

Imunossuprimidas: a colposcopia é indicada já a partir do primeiro exame alterado, pela maior evolução de lesões precursoras. Na ausência de lesão intraepitelial, deve-se realizar controle a cada seis meses, até obter dois exames negativos e, assim, retornar ao rastreamento específico para essas mulheres.

Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H)

Atipias em células escamosas sem excluir lesão de alto grau revelam mais possibilidade de se relacionar à histologia de lesão intraepitelial escamosa de alto grau. A conduta é encaminhar todas as mulheres com ASC-H para colposcopia. Na presença de ZT tipo 1 ou 2 e achados anormais maiores, pode ser realizada biópsia ou excisão tipo 1 ou 2.

Na presença de achados colposcópicos anormais e zona de transformação (ZT) tipo 3, que corresponde à JEC não visível, deve-se realizar biópsia e avaliação do canal endocervical, e a conduta específica dependerá do resultado da biópsia. Se histologia resultar em HSIL, deve-se seguir recomendação específica. Nos casos negativos ou LSIL histológico, deve-se repetir citologia e colposcopia em seis meses.

Na ausência de achados colposcópicos anormais e ZT tipo 2 ou 3 (JEC parcial ou totalmente invisível), o canal endocervical deve ser investigado. Se o exame desse material mantiver o mesmo resultado ou mais grave, sendo excluída lesão vaginal, será recomendada excisão tipo 3 para diagnóstico. Se a histologia for negativa, serão indicados novos exames de citologia e colposcopia em seis meses. O controle deverá ser semestral, com citologia e colposcopia e/ou teste DNA-HPV.

Situações especiais

Mulheres até 24 anos: deverão ser encaminhadas para colposcopia, e a biópsia deve ser realizada na presença de achados colposcópicos maiores e recomendação específica se HSIL histológico. Se a colposcopia apresentar achados colposcópicos menores ou normalidade, o citológico será anual.

Gestantes: realizar colposcopia. Biópsia deverá ser realizada somente se houver suspeita de invasão. Após 90 dias do parto, realizar controle.

Mulheres após a menopausa: recomenda-se estrogenioterapia prévia à colposcopia ou ao controle citológico.

Imunossuprimidas: a conduta será a mesma das demais mulheres.

Células glandulares atípicas (AGC)

São as atipias em células glandulares provindas do endocérvice, endométrio ou de outra localização. É uma forma de nomear as possíveis células precursoras do adenocarcinoma.

Apesar da baixa prevalência, podem estar relacionados diagnósticos benignos, como DIU, hiperplasia microglandular, gestação, lesões de alto grau e adenocarcinoma de colo ou endométrio. Após o diagnóstico citológico de AGC, o Ministério da Saúde recomenda encaminhamento para colposcopia.

Deve-se realizar nova coleta de material para citologia, com atenção especial ao canal cervical, e avaliação endometrial com ultrassonografia transvaginal (USTV) em pacientes acima de 35 anos; se anormal, deve-se fazer estudo histopatológico do endométrio. Abaixo de 35 anos, recomenda-se investigação endometrial se houver sangramento uterino anormal ou se a citologia sugerir origem endometrial. Se for mencionada a possível origem endometrial das células atípicas, a investigação da cavidade endometrial será prioritária. Se persistir o diagnóstico de AGC, investigar doença extrauterina. Se houver quaisquer alterações colposcópicas presentes, realizar biópsia, e se resultar em AIS (adenocarcinoma *in situ*), SIL (lesão intraepitelial escamosa) ou câncer, seguir recomendações específicas.

Se a citologia do material obtido no mesmo momento da colposcopia for negativa, a mulher deverá ser submetida à citologia semestral. Após dois anos com exames semestrais normais, a paciente deve retornar ao rastreamento trienal. Se persistir o diagnóstico de AGC, proceder à investigação de doença extrauterina. Na persistência de AGC na citologia, após o fim das investigações no colo e corpo uterinos, além de órgãos adjacentes, sem evidência de doença, as mulheres devem ser mantidas em seguimentos citológico e colposcópico semestrais até a exclusão de doença pré-invasiva ou invasiva.

O teste DNA-HPV pode ser útil no diagnóstico e seguimento para avaliar se essa mulher está, ou não, sob risco. Pela ASCCP, sempre que o risco for maior que 60%, indica-se tratamento imediato, e entre 25% e 60%, pode-se optar por colposcopia prévia, discutindo com a paciente. Quando indicada a excisão tipo 3, deve-se preferir uma técnica que produza um espécime íntegro e adequado à avaliação histopatológica. Para mulheres com menos de 25 anos com citologia AGC, colposcopia é indicada e a conduta é igual à das mulheres acima dessa idade. As gestantes devem ser investigadas igualmente, exceto pela avaliação endometrial, sendo a biópsia indicada caso haja suspeita de invasão.

Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)

São as alterações citológicas compatíveis com lesão intraepitelial escamosa de baixo grau e a manifestação citológica da infecção por HPV. A prevalência viral é elevada, assim como a remissão espontânea, principalmente em mulheres com idade inferior a 30 anos. Em vários países, a conduta perante a LSIL varia da realização imediata da colposcopia, repetição da citologia até a realização de teste DNA-HPV. Atualmente, pela ASCCP, calcula-se o risco para decidir entre seguir ou realizar colposcopia. No Brasil, as diretrizes para o rastreamento orientam que pacientes acima de 25 anos, na presença de LSIL, repitam novacitologia após 6 meses.

Caso a nova citologia seja negativa, o seguimento citológico deve ser semestral. Quando dois exames consecutivos forem negativos, recomenda-se retorno para o rastreamento trienal.

Se a citologia for alterada, a colposcopia será indicada, e a biópsia, dirigida apenas aos achados colposcópicos anormais. Na ausência destes, pode-se dispensar a biópsia e repete-se a citologia em 12 meses, até obter dois exames negativos. Se a colposcopia não identificar lesões no colo nem na vagina, orienta-se repetir a citologia em seis meses em mulheres com idade superior a 30 anos; se inferior, repetir em 12 meses. Na persistência de LSIL histológico por dois anos, pode-se optar por seguimento ou tratamento. Se a opção for tratamento, poderá ser destrutivo (cauterização ou vaporização por laser) ou excisional (EZT tipo 1 ou 2).

Situações especiais

Mulheres até 24 anos: repetição citológica após 3 anos. Se houver persistência, deverá manter o seguimento trienal até completar 25 anos. A exérese da lesão é contraindicada a essa faixa etária.

Gestantes: repetição dos exames é indicada somente após três meses do parto.

Pós-menopausa: realizar estrogenioterapia prévia antes da repetição da amostra.

Imunossuprimidas: devem realizar colposcopia no primeiro exame alterado e, se indicado tratamento, a conduta terapêutica será excisional.

Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)

A lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) tem mais potencial de evolução para câncer. Em 1% a 2% das mulheres com resultado HSIL, o diagnóstico histopatológico será de carcinoma invasor. Desse modo, a conduta inicial indicada a todas as mulheres com HSIL deve ser colposcopia. A repetição da citologia é inaceitável como conduta inicial.

Se a mulher tiver mais de 25 anos e a colposcopia identificar achado maior com lesão restrita ao colo, JEC visível (ZT 1 ou 2), mas sem suspeita de invasão ou doença glandular, poderá ser realizada excisão de zona de transformação tipo 1 ou 2, sob anestesia local e sem biópsia prévia (método "ver e tratar"). A biópsia excisional é aceitável quando há limitações na citologia e na colposcopia. Se a JEC não for visível, será indicada conização (EZT tipo 3), com amostra colhida do canal endocervical. O método propicia menos perda de seguimento dessas mulheres e diagnóstico mais adequado. A preocupação é o tratamento excessivo, por isso recomenda-se colposcopia a jovens com até 24 anos, e não o método "ver e tratar". Nessa faixa etária, o clareamento viral faz-se frequentemente, e o risco de câncer é baixo; logo, a conduta conservadora é sempre preferível.

A neoplasia intraepitelial cervical grau 2 (NIC2) comporta-se como doença transitória, com elevadas taxas de remissão nas jovens. Na presença de achado colposcópico maior, deve-se realizar biópsia. Se há histologia HSIL/NIC2 nas jovens, orientam-se controles citológico e colposcópico semestrais por 2 anos, porém o tratamento é aceitável caso não seja possível o seguimento. Se persistir HSIL após 2 anos de seguimento, pode-se optar por realizar tratamento de forma excisional ou destrutiva. A conduta conservadora em jovens foi comprovada com trabalhos de

metanálise, em que o tratamento das NICs aumentou o risco de trabalho de parto prematuro, ruptura prematura das membranas e baixo peso ao nascer. Também, tem-se observado que o maior volume da peça cirúrgica apresenta importância no que diz respeito ao aumento de eventos adversos obstétricos.

A conduta da HSIL sofre modificações conforme as condições clínicas da mulher. A gestação permite condutas conservadoras, pois tem mínimo potencial de progressão, podendo permanecer ou mesmo regredir após o parto. Nesses casos, a citologia HSIL é indicativa de colposcopia e a biópsia só deve ser praticada se houver suspeita de invasão. Caso o resultado da biópsia seja HSIL (NIC 2 ou 3), a reavaliação deverá ser feita 90 dias após o parto. Na menopausa, a conduta é a mesma para as demais mulheres (A). Estrogenioterapia deve preceder o exame. Em mulheres imunossuprimidas, a colposcopia e a biópsia devem ser praticadas, e a preferência pelo tratamento excisional deve-se ao risco de recidiva.

Na diretriz americana de 2019, a conduta foi baseada em risco de NIC 3 ou lesão mais grave e utilizou-se a terminologia LAST (*loweranogenitaltractsquamousterminology*). Assim, os diagnósticos HSIL e LSIL foram definidos e, em caso de dúvida, os patologistas têm autonomia para realizar os marcadores p16/ ki67, que, caso sejam positivos, indicarão mais gravidade da lesão. Entretanto, caso esses testes não sejam realizados, será observada tendência a diferenciar HSIL/neoplasia intraepitelial escamosa grau 2 (NIC 2) da grau 3 (HSIL/NIC 3), com a finalidade de se tratar de forma mais conservadora a HSIL/NIC 2 que a NIC 3. É preferível que pacientes com risco elevado recebam tratamento cirúrgico, exceto em casos de gestação, menores de 25 anos ou pacientes que não aceitem o tratamento. Pacientes com HSIL (NIC 2) que optem por observar devem realizar colposcopia e teste para HPV em um intervalo de seis meses.

Para a realização de procedimentos em mulheres com 25 anos ou mais, não gestantes, com HPV tipo 16 e com risco estimado para desenvolver NIC 3+ maior que 60%, a excisão cirúrgica é preferível, mesmo sem biópsia prévia. Entretanto colposcopia com biópsia é aceitável. Mas se o risco for entre 25% e 60%, a decisão deverá ser compartilhada com a paciente entre colposcopia com biópsia, ou tratamento cirúrgico. Deve-se avaliar a preferência pessoal, o acesso ao sistema de saúde, implicações financeiras e expectativa ou ansiedade em relação ao diagnóstico de câncer. O controle deve ser anual por 25 anos. Porém a frequência deve ser maior, dependendo do cálculo de risco.

Considerações Finais

A prevenção do câncer de colo uterino inclui a detecção precoce e a vacinação contra o HPV. Nos países onde foi implantado rastreamento de qualidade, com ampla cobertura, tratamento e seguimento dessas mulheres, registrou-se redução de 80% da incidência de câncer. Segundo a OMS, para reduzir a incidência, a cobertura mínima deveria ser de 60% a 90% da população-alvo para garantir diagnóstico e tratamento adequados dos casos alterados.

No Brasil, a orientação é que mulheres na faixa dos 25 aos 64 anos, que já tiveram relações sexuais, façam o rastreamento por meio do exame de Papanicolau a cada 3 anos. Contudo

os primeiros exames devem ser anuais. Se não apresentarem alterações, podem ser repetidos após 3 anos. No sistema público, é baseado na citologia convencional, enquanto no sistema privado, há disponibilidade da citologia em base líquida e teste do HPV.

Os Estados Unidos atualizaram suas diretrizes, cuja principal mudança é o teste de DNA a cada 5 anos como alternativa ao Papanicolau. A recomendação anterior era realização a cada 3 anos utilizando apenas o colpocitológico com início aos 21 anos; e a pesquisa do HPV combinado ao Papanicolau (coteste) a cada 5 anos como o método de triagem preferencial para mulheres de 30 a 65 anos. Atualmente, foi indicado o adiamento da idade de início para 25 anos, com uso da pesquisa do Papilomavírus humano como o método preferencial para rastreamento inicial. Argumentam que há poucos benefícios em iniciar rastreio em idades mais novas, considerando que jovens vacinados para o HPV na pré-adolescência estão atingindo estágio em que são elegíveis para seleção. A atualização também recomenda interrupção do acompanhamento regular aos 65 anos para mulheres com 10 anos de resultados normais, assim como para as que removeram o útero por motivos que não o câncer cervical. Conserva vigilância para transgêneros que mantêm colo uterino, sem sintomas ou com história prévia da doença.

Na realidade brasileira, compreende-se o câncer como expressão das disposições estruturais, sob as quais se condicionam as desigualdades sociais. Determinantes sociais de saúde possuem relevância tanto no risco ao adoecimento, pois os usuários que se encontram em situação de vulnerabilidade estão mais expostos a fatores de risco, quanto nas condições de acesso da população ao diagnóstico precoce e ao tratamento da doença. O rastreio de neoplasias permite a identificação mais cedo e, consequentemente, o tratamento precoce, reduzindo assim a mortalidade. Apesar de não ser regra, o processo terapêutico na fase inicial tende a ser mais fácil que em estágio avançado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miranda W, Miziara F, Saieg M, Fronza H. **Atualização da nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos do colo uterino e áreas anogenitais**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Citopatologia; 2020.

2. Medrado, L. **Carcinogênese** – Desenvolvimento, Diagnóstico e Tratamento das Neoplasias. São Paulo: Érica, 2015.

3. Tatti SA. **Colposcopia e Patologias do Trato Genital Inferior**: Vacinação contra o HPV. São Paulo: ArtMed, 2010.

4. Passos, EP; et al. **Rotinas em ginecologia**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

5. Brasil. Ministério da Saúde. **Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)** – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada). Brasília: MS. Disponível em https://portalarquivos2. saude.gov.br/ images/ pdf/2018/ marco/14/Informe-Tecnico-HPV-meningite.pdf. Acesso em 23 Jun 2021.

6. Consolaro ML, Maria-Engler, S. **Citologia Clínica Cérvico-Vaginal**: Texto e Atlas. São Paulo: Roca, 2014.

7. Martins NV, Campaner AB, Parellada CI, Ribalta JC. **Patologia do trato genital inferior e colposcopia**: diagnóstico e tratamento. Histórico e importância da colposcopia e aspectos atuais da patologia do trato genital inferior. 2 ed. São Paulo: Roca; 2014.

8. ASCCP. American Society Colposcopy and Cervical Pathology, 2019. Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer ScreeningTests and Cancer Precursors. **J LowGenitTract Dis**; 24(2):102-31, 2020.

9. Amorim LTL, Monteiro NJ, Nogueira LMV, Rodrigues ILA, André SR. Exame de colpocitologia oncótica: revisão integrativa. **Rev Enferm Health Care** [On-line]. 7(1):209-224, Jan/Jul 2018.

10. INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: INCA, 2018.

11. Campaner AB, Speck NM, Santos AL, Cardial MF, Zeferino LC. **Diagnóstico precoce e prevenção secundária do câncer de colo de útero**. In: Dores GB, Sá MF, editores. Recomendações SOGESP. São Paulo: SOGESP, v. 3, p. 23–50, 2017.

12. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey MM, Kulasingam SL, Cain J, et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee American Cancer Society. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. **CA Cancer J Clin**. 62(3): 147–72, 2012.

13. FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Colpocitologia oncológica no rastreamento do câncer de colo uterino**. Protocolo Ginecologia, n. 34. Comissão Nacional Especializada em Trato Genital Inferior. São Paulo: FEBRASGO, 2021.

14. Matos GX, Silva MR, Silva PA, Oliveira EC, Oliveira EC, Baptista AS. Colpocitologia oncótica: instrumento para sistematização da assistência de enfermagem. **Braz. J. ofDevelop.,** Curitiba, v. 6, n. 9, set. 2020.

15. Gibb RK, Martens MG. The Impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. **RevObstetGynecol.** 4(1): S2-S11, 2011.

16. Epstein D, Lima AOL, Mochón LG, Balbino JE, Esquivias J. A comparison of the accuracy of liquid cytology versus conventional screening: a meta-analysis of split-sample studies.**JR Statis Soc.** 177(1): 153-68, 2014.

17. Stein MD, Fregnani JHTG, Scapulatempo C, Longatto-Filho L. Identification of cervicovaginal flora in liquid based Surepath. Results of rodeo study. **Citotech Online.** (1):14-20, 2015.

18. Gamboni M, Miziara E. **Manual de Citopatologia Diagnóstica**. São Paulo: Manole, 2013.

19. Alves VA, Longatho Filho A. Citologia. Interpretações dos esfregaços, novas técnicas e perspectivas. In: Martins NV, Campaner AB, Parellada CI, Ribalta JC. **Patologia do trato genital inferior e colposcopia**: diagnóstico e tratamento. 2 ed. São Paulo: Roca, 2014.

20. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkmans NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. **Lancet Oncol**. 13 (1): 78–88, 2012.

21. Martins CG, Sakano CR, Martins NV. Citologia oncológica técnica e importância do controle de qualidade. In: Martins NV, Campaner AB, Parellada CI, Ribalta JC. **Patologia do trato genital inferior e colposcopia**: diagnóstico e tratamento. 2 ed. São Paulo: Roca; 2014.

22. Kunde VL, Bighetti TI. Atipias no resultado do pré-câncer de colo de útero no Pronto Atendimento 24h do município de Canguçu-RS. **Rev. enferm. saúde,** Pelotas (RS); 1 (1): 139-146, jan-mar 2011.

23. Rodrigues AKP, Brito EB, Oshai AU, Pereira JC, Pereira MO, Campos MIS. Análise do perfil de mulheres atendidas pela SESMA diagnosticadas com ASCUS no período de 2013 a 2015 no Estado do Pará. **Revista Conexão UEPG Ponta Grossa**, v. 13 n.2, maio-ago. 2017.

24. Oppermann, CP. **Entendendo o Câncer**. São Paulo: ArtMed, 2014.

CAPÍTULO 6

ABORDAGEM DA ADOLESCENTE NA CONSULTA GINECOLÓGICA

Ana Beatriz Correia Carneiro
Luma Elvas Guerra de Melo
Simone Madeira Nunes Miranda

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), adolescência compreende o período de 10 aos 19 anos, e, para fins didáticos, ela pode ser dividida em adolescência inicial (10 aos 13 anos), média (14 aos 16 anos) e tardia (17 aos 19 anos). Já pelo Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), essa faixa etária vai dos 12 aos 18 anos. Representam 20% a 30% da população mundial e estima-se que, no Brasil, essa proporção alcance 23%. É uma fase caracterizada por importantes transformações físicas, reorganização psíquica, peculiaridades afetivo-sexuais, comportamentais, socioculturais, espirituais, com busca de projetos de vida e muitas mudanças e descobertas sobre a percepção do mundo.[1,2,3]

Além das suas diferentes fases, a adolescência comporta um grupo heterogêneo de jovens, e, portanto, necessita de um olhar atento às diferenças individuais. Muitas adolescentes vão à consulta contra a própria vontade, levadas por familiares preocupados e, sem saber ao certo como agir, se comportam muitas vezes de modo alheio, ficando caladas ou mesmo gerando conflitos, o que requer especial habilidade do ginecologista no manejo de cada situação.[2]

A consulta ginecológica da adolescente, embora tenha pontos em comum com a da mulher adulta, possui muitas peculiaridades e dificuldades, por exemplo, os conflitos de interesse entre estas e seus pais e/ou responsáveis, além dos diferentes marcos legais que determinam a entrada para a vida adulta, interferindo no direito à autonomia, privacidade, confidencialidade e ao exercício da sexualidade. Estabelecer boa relação médico-paciente, garantindo a privacidade e respeitando-se a confidencialidade, é de fundamental importância para uma consulta bem-sucedida e consequente adesão ao tratamento e ao seguimento ginecológico adequado. O

objetivo inicial é conquistar a confiança do adolescente com paciência e empatia, pois só assim se cria o ambiente favorável para uma consulta onde estejamos aptos a ajudar.[1]

2. PECULIARIDADES DA CONSULTA

Sugere-se que o serviço de atendimento para jovens desenvolva organização mais flexível para facilitar os agendamentos e permitir uma maior adesão ao acompanhamento, visto que essa fase possui características próprias, com diversas atividades, podendo inviabilizar sua vinda, perdendo-se a oportunidade de adesão ao acompanhamento.[2]

O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) recomenda que a primeira consulta ao ginecologista para orientação sobre saúde, exames de rastreamento e oferta de serviços preventivos deva ocorrer entre 13 e 15 anos. Também recomenda consultas anuais subsequentes para orientação e serviços preventivos, incluindo contracepção e tratamento de infecções sexualmente transmissíveis (IST´s), quando necessário.[4]

É importante que o profissional desenvolva uma abordagem empática que estabeleça uma relação de confiança entre médico e paciente. Caso a adolescente esteja acompanhada pela mãe ou responsável, é interessante saber de quem foi a iniciativa de procurar atendimento médico e entender se é de interesse da adolescente permanecer com o acompanhante durante a anamnese.[5]

Os principais motivos da consulta estão relacionados com o desenvolvimento da puberdade, distúrbios do ciclo menstrual, corrimento e vulvovaginites na adolescência inicial, acrescidos da contracepção, infecções sexualmente transmissíveis e dúvidas envolvendo a sexualidade na adolescência média e tardia. Considera-se que o principal foco no aspecto preventivo da consulta do adolescente está relacionado à prevenção de gravidez indesejada e condições relacionadas à atividade sexual, quando presentes.[6]

Inicialmente, a consulta deverá ter uma abordagem global, incluindo anamnese, exame físicose necessário, priorizando o diálogo e o caráter informativo, seguidos de tratamento e encaminhamento, quando oportuno.[2]

A anamnese pode ser dividida em três ou mais momentos: o primeiro, a entrevista com a paciente e o familiar junto, o segundo com a paciente a sós, e o terceiro com o possível retorno do acompanhante. É importante informar aos responsáveis sobre os benefícios de um momento privado com a adolescente. Para algumas, é fundamental a entrevista a sós com o profissional, enquanto para outras, há uma maior segurança com a presença do acompanhante, principalmente na primeira consulta.[2]

Deve ficar claro, desde o primeiro momento, para a família e a adolescente, o direito à autonomia e à confidencialidade. Segredos íntimos próprios da adolescência não requerem quebra de sigilo, havendo necessidade de informar a seu responsável apenas se houver riscos à saúde ou integridade de vida da cliente ou de terceiros. Nas situações em que a quebra de sigilo é justificada, antes do repasse da informação aos seus pais ou responsáveis, ela será informada e esclarecida dos motivos para tal atitude.[5,7]

A paciente também deverá ser informada sobre o exame ginecológico, quando necessário, o qual se constitui um dos principais temores das adolescentes, sendo importante assegurar-lhes que nada será feito sem a permissão, e cada etapa será previamente explicada.

3. ANAMNESE

A anamnese não difere de uma paciente adulta, entretanto alguns tópicos são especialmente relevantes: a investigação sobre a situação vacinal, tema descrito abaixo neste capítulo, o conhecimento sobre o histórico menstrual e o histórico sexual e reprodutivo com suas particularidades. É pertinente também indagar sobre alergia medicamentosa, uso de medicamentos que podem interferir com os contraceptivos hormonais, tabagismo, uso de drogas ou álcool e obter dados sobre o sono, lazer, atividade física e saúde mental da adolescente. Podem ser pertinentes questionamentos específicos sobre dificuldades de escolaridade e relacionamentos abusivos, inclusive namoro. Muitos desses questionamentos devem ser realizados num momento em que a paciente estiver a sós com o médico.[2,8]

O momento da anamnese deve ser visto como uma oportunidade da adolescente se sentir à vontade para tirar dúvidas nos mais diferentes aspectos, e de nós ginecologistas oferecermos informação, orientação e prevenção, especialmente quanto à saúde reprodutiva e sexual.[2]

Os antecedentes sobre o ciclo menstrual precisam ser detalhados. Se não houver se estabelecida a menarca, é importante avaliar sobre a presença dos caracteres sexuais secundários, devendo ser depois confirmados no exame físico segundo o estadiamento de Tanner. Deve ser registrada a idade da menarca, o padrão menstrual quanto ao intervalo, volume e duração do fluxo, bem como a data da última menstruação. As adolescentes devem ser orientadas a anotarem seus períodos menstruais, pois uma dúvida frequente recai sobre a irregularidade menstrual após a menarca. O esclarecimento dessa condição, como algo fisiológico na maioria das vezes para a idade, tranquiliza a mãe e a adolescente. A alteração menstrual deve ser valorizada quando acarreta impacto negativo sobre a qualidade de vida da adolescente, ora por fluxo exagerado, dismenorreia intensa, ou ambos, ou associada a outras características patológicas.[1]

A abordagem sobre o início da vida sexual, dúvidas e orientação sexual pode ser de difícil obtenção, gerando constrangimento na paciente, além de tensão e temores tanto para ela quanto para a mãe ou responsável. Caso a adolescente fale espontaneamente que o motivo da sua consulta é sobre o desejo de contracepção, porque ela está tendo ou deseja iniciar a vida sexual, o ginecologista poderá abordar o assunto de forma direta. Do contrário, é prudente que aguarde um momento reservado com a paciente para abordar com mais detalhes sobre sua vida sexual. A clássica pergunta: Você quer que sua mãe espere lá fora? Também pode gerar uma situação difícil quando a mãe insatisfeita responde: — E você tem algo a esconder de mim?.... Podemos simplesmente mudar a pergunta para: — Você faz questão que sua mãe permaneça durante o exame? E assim se ajuda a criar um ambiente privativo na hora do exame ginecológico sem comprometer a adolescente no caso de eventual sigilo.[1]

O ginecologista também pode optar por ter um segundo momento da anamnese a sós com a adolescente. É importante enfatizar que a paciente necessita de privacidade, informar sobre a confidencialidade da consulta e as situações em que o sigilo poderá ser rompido. Porém cabe lembrar que existem exceções para o não atendimento a sós com a paciente: déficit intelectual que a incapacite responder, distúrbios psiquiátricos graves ou mesmo o próprio desejo da paciente de não ficar sozinha com o profissional.[1,2]

Situações em que a quebra do sigilo é admitida são aquelas consideradas de risco, como gravidez, abuso de drogas, não adesão a tratamentos recomendados com implicação séria à saúde da adolescente, doenças graves, risco à vida ou à saúde de terceiros e também a realização de procedimentos com alguma complexidade como intervenções cirúrgicas e uso de anestésicos. Nesses casos, torna-se necessária a participação dos pais ou responsáveis.[6]

4. EXAME FÍSICO E GINECOLÓGICO DA ADOLESCENTE

De início, vale lembrar que o exame físico nem sempre se faz necessário, principalmente numa primeira consulta. Há adolescentes que comparecem nesse encontro sem queixas específicas, muitas vezes trazidas pela mãe com o intuito de tirar dúvidas e saber se aquele é o momento correto de iniciar o acompanhamento ginecológico. A finalidade de informar é, sem dúvida, primordial e nem sempre há necessidade de desnudar a paciente, se não houver objetivo específico para tal. O exame ginecológico para algumas pacientes, pela própria imaturidade, pode gerar grande constrangimento que as afastam das consultas subsequentes. Considera-se que a necessidade do exame deve levar em conta as dúvidas, questionamentos e queixas levantadas durante a anamnese e sempre com a concordância da paciente.

O exame físico exige absoluta privacidade, local adequado, se possível em sala próxima à da anamnese. Torna-se prudente e recomendável a presença de uma terceira pessoa, que pode ser alguém da área da saúde, ou, se a adolescente preferir, de sua confiança. Deve-se respeitar o pudor e o senso de privacidade da adolescente. Cada procedimento do exame deve ser explicado e discutido à medida que se questiona sobre qualquer desconforto.[2,5]

Inicia-se pelo exame geral da paciente, com medida de peso, estatura, cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC), aferição da pressão arterial, temperatura e pulso, quando necessários. Essa é uma boa oportunidade para fazer orientações quanto à alimentação e à prática de exercícios físicos. Deve ser realizado preferencialmente no sentido craniocaudal, de forma segmentada, sempre cobrindo a região que não está sendo examinada. O exame deve ser realizado com a máxima discrição, explicando-se previamente cada etapa, para tranquilizar e diminuir temores, principalmente para aquelas que consultam pela primeira vez. É importante que o profissional adote uma postura menos formal, mais acolhedora e compreensiva.[1,2,9]

Após o exame geral, inicia-se em geral pelo exame das mamas. É desejável que o profissional responda a essa expectativa, revelando o que está normal durante a avaliação. O exame ginecológico poderá ser deixado para outro momento, caso a paciente não queira realizá-lo ou a situação não o exija. É prudente indagar o motivo da recusa, quando houver, e informar sobre a sua importância,

que pode variar de caso a caso. Nas pacientes ao redor da puberdade, recomenda-se identificar o estágio do desenvolvimento puberal para as mamas e pelos, utilizando-se dos critérios de Tanner.[1,2]

Naquelas adolescentes que ainda não tiveram a menarca, a avaliação do status puberal e o exame da genitália externa são sugeridas por alguns, quando possível, para observar o hímen e o trato de saída, identificando precocemente, nesse caso, a presença de imperfuração himenal, septos ou outra malformação obstrutiva e até mesmo hipertrofia de pequenos lábios, embora essa última condição não deva ser valorizada pelo médico, sob o risco de criar questionamento de ordem estética que ela mesma talvez nem viesse a se incomodar no futuro.[5]

Nas adolescentes sexualmente ativas, o exame ginecológico não difere da mulher adulta. Quando necessário e de acordo com as queixas apresentadas, deverá se proceder ao exame especular e toque vaginal. A coleta da citologia oncótica como exame de rastreamento de câncer de colo de útero deve obedecer de modo geral às diretrizes preconizadas pela OMS e ratificadas pelo Ministério da Saúde, que sugerem a primeira coleta aos 25 anos para pacientes sexualmente ativas. Naquelas com integridade himenal dificilmente se faz necessária a visualização do canal vaginal e colo, exceto em situações muito específicas e raras, podendo-se para tal utilizar espéculo de virgem e/ou toque unidigital sempre explicando a necessidade para a situação específica e que o exame não acarreta mudança no conceito de "virgindade", que pode ser muito valorizada para algumas meninas em nossa cultura.[10,11]

Nas consultas seguintes, recomenda-se sempre indagar a adolescente, tanto para as que não haviam se iniciado sexualmente em consultas anteriores, quanto para as que mantinham a atividade em segredo, se essas condições ainda se mantêm.[2]

5. SEXUALIDADE E CONTRACEPÇÃO NA ADOLESCÊNCIA

A Pesquisa Nacional de Saúde do Adolescente (PeNSE), na versão de 2012, observou que 28,7% dos estudantes do nono ano do ensino fundamental (13-15 anos) já tinham iniciado a vida sexual. A versão da PeNSE, 2015, apontou que 27,5% dos escolares dessa mesma faixa já haviam vivenciado a primeira relação sexual, sendo que 19,5% desse percentual eram de meninas.[12,13]

Além da idade cada vez mais cedo da menarca, que tem se mostrado uma tendência secular, o excesso de estímulos diversos, inclusive sexuais recebidos pelos jovens, que contribuem para um amadurecimento cada vez mais precoce, somado às características próprias da idade, como a curiosidade, o pensamento mágico, a tendência ao convívio e comportamento grupal, contribuem para o despertar cada vez mais cedo da sexualidade.

A iniciação sexual precoce, antes dos 15 anos, é uma tendência, embora nem sempre desejável, pelos potenciais agravos à saúde da menina. O início precoce está associado ao aumento do risco de depressão, arrependimento, gravidez não planejada e lesões precursoras do câncer de colo de útero e outras IST's. No entanto, quando se tem um adequado desenvolvimento psicossocial e cognitivo e com acesso à informação, essas consequências são minimizadas, cabendo ao ginecologista acolher, fornecer informações adequadas e, muitas vezes, intermediar a relação entre pais e adolescentes na compreensão das mudanças nessa fase.[1]

São pertinentes os esclarecimentos sobre vivência sexual saudável e prazerosa, a importância da afetividade interpessoal e a sexualidade como uma construção que envolve vivência e maturidade gradualmente adquiridas ao longo do tempo.

Ficar grávida é desejo de muitas mulheres, até mesmo adolescentes. Porém a gravidez nessa fase pode transformar esse momento em muitas crises e riscos para a adolescente, recém-nascido, família e sociedade, aumentando os custos associados ao evento para o sistema de saúde e elevando as taxas de mortalidade, além de impactar no futuro de várias gerações. Com a mudança de papel da mulher na sociedade, a necessidade de estudo e qualificação profissional e a consolidação da mulher no mercado de trabalho, a gestação na adolescência representa um grande entrave ao futuro dessas meninas. Ainda assim, em 2015, 18% dos brasileiros nascidos vivos eram filhos de mães adolescentes, sendo a região Nordeste a com maior número de mães adolescentes, concentrando 180 mil nascidos ou 32% do total. A gestação na adolescência está diretamente relacionada ao menor grau de escolaridade e menor acesso à informação.[3] O ginecologista se constitui, assim, fonte segura de informação e agente protetor fundamental na vida das adolescentes, somado ao papel da família e da escola.

Dessa forma, a adolescente tem direito à educação sexual, ao acesso à informação sobre contracepção, à confidencialidade e ao sigilo sobre sua atividade sexual e sobre a prescrição de métodos anticoncepcionais, não havendo infração ética ao profissional que assim se conduz. A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) junto com a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) determinam que a prescrição de métodos anticoncepcionais deverá levar em conta a solicitação das adolescentes, respeitando-se os critérios médicos de elegibilidade, independentemente da idade.[1]

Os métodos contraceptivos devem ser todos apresentados de forma didática e com linguagem acessível para que a adolescente possa escolher em conjunto com o ginecologista aquele que mais lhe convém.

Os métodos mais utilizados por esse grupo são o preservativo, o coito interrompido e os anticoncepcionais orais. Os dois primeiros são considerados métodos com altas taxas de falha, embora o preservativo deva ser sempre fortemente estimulado como método adicional a qualquer outro hormonal ou DIU, para prevenção de IST's, reforçando o conceito de dupla proteção e sexo seguro.

A anticoncepção hormonal pode ser utilizada por qualquer via, desde a menarca, depois de excluídas as contraindicações absolutas ao uso de estrogênios, respeitados os critérios de elegibilidade gerais e ressaltando o fato de que muitas adolescentes irão usufruir também dos benefícios não contraceptivos desses métodos, com frequências desejáveis nessa faixa etária.

Os anticoncepcionais orais combinados, embora com grande eficácia em uso teórico ideal, apresentam grandes falhas de uso por esquecimento, já que dependem do senso de responsabilidade e disciplina que podem variar muito nessa fase da vida. Sabemos o quão peculiar é ao adolescente o sentimento de onipotência e invulnerabilidade, que contribui para atitudes impensadas, sem o necessário racional, que podem ser desastrosas quando se lida com contracepção. As doses recomendadas dos anticoncepcionais orais são as baixas doses habituais, que

variam de 15 µg a 35 µg de etinilestradiol, ou as opções disponíveis com valerato de estradiol e estradiol. A escolha do componente progestogênico deve considerar a necessidade, ou não, de compostos menos androgênicos para cada situação.

Os injetáveis combinados podem ser bastante convenientes pela comodidade de uma aplicação mensal e ainda a facilidade de não precisarem que sejam guardados em casa, lembrando que muitas adolescentes precisam fazer uso do método sem o conhecimento dos familiares. O adesivo transdérmico e o anel vaginal são igualmente boas opções que oferecem a comodidade de não requerer uso diário. Quanto aos métodos com progestágenos isolados, de modo geral, não há restrição ao seu uso na adolescência, mas merece atenção o uso do acetato de medroxiprogesterona de depósito, pois estudos mostram redução na densidade mineral óssea com esse contraceptivo, que tende a normalizar-se após a suspensão do método, sendo assim mais prudente não utilizá-lo por longo período.[1,14]

Há tendência dos ginecologistas na atualidade a estimularem a indicação de métodos que priorizem a eficácia e segurança contraceptiva. Nesse contexto, observa-se grande incentivo ao uso dos métodos reversíveis de ação prolongada, também conhecidos como *Long-acting reversible contraception* (LARC's), visando a uma maior efetividade anticonceptiva, visto que não exigem um regime diário e independem do fator "esquecimento". Nesse grupo, temos o Dispositivo Intrauterino (DIU) hormonal, que é o sistema liberador de levonorgestrel, o DIU não hormonal (cobre) e o implante subdérmico de etonogestrel, todos passíveis de uso na adolescente, obedecidas as regras gerais de elegibilidade.

Deve-se lembrar ainda que a adolescente deve ter conhecimento e fácil acesso à anticoncepção de emergência, hoje mais comercializado na forma de levonorgestrel em dose única de 1,5 mg, que deve ser usado via oral até no máximo 72h após a relação sexual desprotegida. Enfatizar que esse é um método de exceção, para situação emergencial, com maior taxa de falha que os acima descritos e, portanto, jamais deve ser adotado como forma "rotineira" de contracepção.

O melhor anticonceptivo, contudo, é aquele de mais fácil acesso, menor custo, baixa dosagem, eficácia, tempo de atuação e possibilidade de reversão. Para tanto, a adolescente precisa de informação e respeito à liberdade de escolha.[14]

6. VACINAÇÃO

A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) é considerada a IST mais frequente e o principal fator de risco para câncer do colo uterino. Com a redução da idade da iniciação sexual, mais precocemente haverá o contágio pelo vírus e, consequentemente, o risco de lesões clínicas verrucosas ou futuras lesões precursoras do câncer de colo uterino. Dessa forma, o atendimento ginecológico é momento oportuno para checar o cartão vacinal da adolescente, sendo imprescindível orientar e recomendar a vacinação a todas as adolescentes não imunizadas no momento da consulta, mesmo já tendo ocorrido a iniciação sexual. De acordo com o Plano Nacional de Imunização (PNI), a vacina HPV quadrivalente está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS)

para as meninas de 9 a 14 anos, devendo ser aplicada com duas doses em intervalo de 6 meses. Naquelas mulheres imunossuprimidas, essa faixa etária vai até os 45 anos. Mesmo acima dos 14 anos, a vacinação deve ser incentivada a todas as adolescentes, em 3 doses, no sistema privado, mesmo que já iniciada a vida sexual.[15]

Além da profilaxia para o HPV, deve-se checar o esquema vacinal para outras doenças, como hepatite B (completar calendário), tríplice viral, com 2 doses completadas até os 19 anos (caso não completadas na infância), e dTpa (adulto), que necessita de reforço a cada 10 anos.[16]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rehme MF, Cabral Z. Atendendo a adolescente no consultório de Ginecologia. In: Necessidades específicas para o atendimento de pacientes adolescentes. São Paulo: Federação das Associações Brasileiras de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. Cap. 2, p. 9-16. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, nº. 5/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Infanto Puerperal).

2. Departamento Científico de Adolescência. Consulta do adolescente: abordagem clínica, orientações éticas e legais como instrumentos ao pediatra. Manual de Orientação da Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]. 2019 [Acesso em: 26 de julho de 2021]; n. 10: 1-14. Disponível em: https://www.sbp.com.br/

3. Departamento Científico de Adolescência. Prevenção da gravidez na adolescência. Manual de Orientação da Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]. 2019 [Acesso em: 26 de julho de 2021]; n. 11: 1-9. Disponível em: https://www.sbp.com.br/

4. ACOG Commitee on Adolescent Health Care.*The initial reproductive health visit*. Committee Opinion. Washington, DC: ACOG, 2010.

5. Rosa e Silva AC. Semiologia ginecológica na infância e adolescência. In: Reis RM, Junqueira FRR, Rosa e Silva ACJS. Ginecologia da infância e adolescência. São Paulo: Artmed; 2012; p. 35-46.

6. Lourenço B. Temas de Medicina do adolescente: consulta do adolescente, saúde reprodutiva e acne. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Leone C, Cabral SA, organizadores. PROPED Programa de Atualização em Terapêutica Pediátrica: Ciclo 7. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2020. p. 117– 47. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1).

7. Loch, Jussara de Azambuja, Clotet, Joaquim e Goldim, José Roberto. Privacidade e confidencialidade na assistência à saúde do adolescente: percepções e comportamentos de um grupo de 711 universitários. Revista da Associação Médica Brasileira [on-line]. 2007, v. 53, n. 3 [Acess em 3 agosto 2021], pp. 240-246. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0104-42302007000300022. Epub 31 Jul 2007. ISSN 1806-9282. https://doi.org/10.1590/S0104-42302007000300022

8. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Aspectos éticos no atendimento médico do adolescente. Rev Paul Pediatr. 1999; 17(2):95–7.

9. Magalhães ML. Consulta ginecológica na recém-nascida – infância – adolescência. In: Magalhães ML, Reis JT. Ginecologia infanto-juvenil. Rio de Janeiro: Medbook; 2007; p. 51-66.

10. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional de Câncer (Inca). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Inca; 2011.

11. Tratado de Ginecologia Febrasgo / editores Cesar Eduardo Fernandes, Marcos Felipe Silva de Sá; coordenação Agnaldo Lopes da Silva Filho, Luciano de Melo Pompei, Rogério Bonassi Machado, Sérgio Podgaec. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) 2012. [Acesso em: agosto de 2021]. Disponível em: https://www.ib-ge.gov.br/home/estatistica/populacao/pense/2012/

13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Coordenação de indicadores sociais, Brasil. Ministério da Saúde, Brasil. Ministério da Educação. PeNSE: 2015. [Acesso em: agosto de 2021]. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualiza-cao/livros/liv101678.pdf

14. Departamento Científico de Adolescência. Anticoncepção na Adolescência. Guia Prático de Atualização da Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]. 2018 [Acesso em: 26 de julho de 2021]; n. 7: 1-16. Disponível em: https://www.sbp.com.br/

15. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria / organizadores Dennis Alexander Rabelo Burns, Dioclécio Campos Júnior, Luciana Rodrigues Silva, Wellington Gonçalves Borges, Danilo Blank. 4 ed. Barueri, SP: Manole, 2017.

16. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação. PNI, 2020.

CAPÍTULO 7

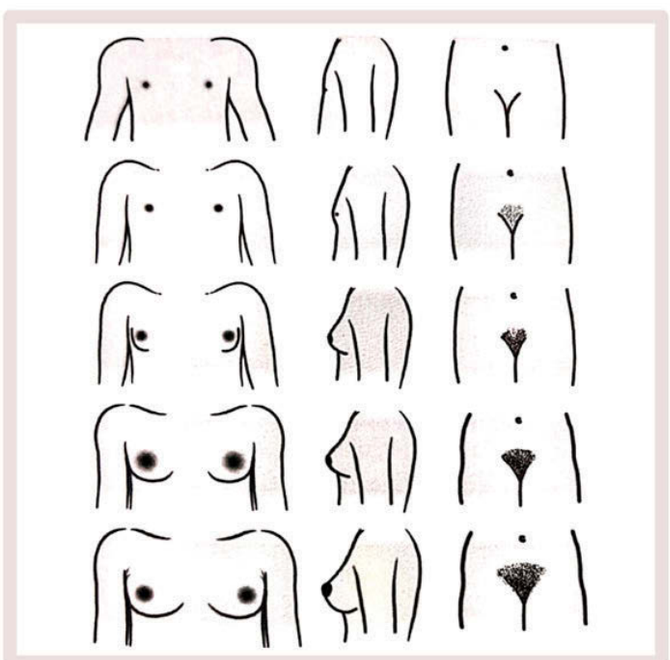
PUBERDADE PRECOCE E TARDIA

Anaíde Rosa de Carvalho Nascimento Pinheiro

1. INTRODUÇÃO

A puberdade pode ser um período estressante e preocupante para os adolescentes e seus familiares, pois representa um período de mudanças físicas e emocionais significativas para o corpo.[1] Fisiologicamente, é o processo de maturação que ocorre durante a adolescência e caracterizada pelo aparecimento de caracteres sexuais secundários, rápida maturação óssea e aceleração do crescimento (estirão puberal). [2] Em crianças do sexo feminino, esses fenômenos acontecem entre 8 e 13 anos e são identificados pelo desenvolvimento do broto mamário (telarca), aparecimento de pelos pubianos (pubarca) e axilares, e aceleração do crescimento esquelético.[1] Em geral, após 2 anos da telarca, pode aparecer a menarca – primeiro fluxo menstrual – e podem ser mensurados pelos critérios de Marshall e Tanner (figura 1).[3]

Figura 1. Critérios de Tanner.



FONTE: Adaptado de Aldrigui, 2016.

Define-se puberdade precoce como aparecimento de caracteres sexuais secundários e estirão puberal que começa antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos.[2] Pode ser sinal clínico de uma condição subjacente grave ou significar uma variação comum do normal para a qual nenhum tratamento é necessário.[4] Pode ser classificada como puberdade precoce central ou verdadeira (dependente do hormônio de crescimento – GnRH) e puberdade precoce periférica ou independente do estímulo de GnRH.[3]

Puberdade tardia é definida como ausência de sinais físicos de puberdade: falta do desenvolvimento das mamas por volta dos 13 anos, um atraso de mais de 4 anos entre a telarca e o término da puberdade, ou a ausência da menarca por volta dos 16 anos, afetando aproximadamente 2% dos adolescentes.[1,5,6] Porém o atraso constitucional do crescimento e da puberdade é a causa mais comum de puberdade tardia, e, por isso, o conhecimento das diferentes causas e etapas iniciais da avaliação é fundamental.[5]

2. ETIOLOGIA

Puberdade precoce de origem central é decorrente de uma ativação precoce do eixo hipotálamo-hopófise-ovário. Acontece de forma semelhante ao desenvolvimento puberal fisiológico, mas em uma idade cronológica inadequada (antes dos 8 anos nas meninas e 9 anos nos meninos). A causa para essa condição, na maioria dos casos, ainda permanece desconhecida, embora possa ser atribuída a malformações congênitas cerebrais ou insultos adquiridos. Defeitos genéticos (principalmente no gene MKRN3) também foram identificados em doenças familiares como etiologia dessa condição.[7]

Já a puberdade precoce de origem periférica é independente dos pulsos de GnRH, e, nesses casos, não há um padrão puberal de secreção pulsátil de LH e sua resposta ao estímulo com GnRH nativo é suprimido. Em meninas, as principais causas para essa condição são cisto folicular ovariano autônomo e síndrome de McCune Albright, como demonstra a tabela 1.[3]

Tabela 1. Classificação etiológica de puberdade precoce em meninas

PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

- Idiopática;
- Tumores no SNC;
- Outras alterações no SNC:
  - Hamartoma;
  - Encefalite;
  - Abcesso Central;
  - Sarcoidose;
  - Meningotuberculose;
  - Traumatismo craniano;
  - Hidrocefalia;
  - Cisto dde aracnoide;
  - Meningomielocele;
  - Irradiação para SNC;
  - Lesões vasculares;

PUBERDADE PRECOCE PERIFÉRICA

- PPP isossexual:
  - Cisto ovariano;
  - Tumor ovariano;
  - Síndrome de McCune Albright
  - Hipotireoidismo;
  - Latrogênica.
- PPP heterossexual:
  - Tumor ovariano;
  - Tumor adrenal;
  - Síndrome da resistência ao cortisol;
  - Deficiência da aromatase;
  - Latrogênica.

FONTE: Adaptado de Aldrigui, 2016.

As causas de puberdade tardia podem ser amplamente divididas em duas categorias: hipogonadismo hipogonadotrópico e hipogonadismo hipergonadotrópico[5] (tabela 2).

O hipogonadismo hipogonadotrópico funcional é bastante comum em mulheres, enquanto o atraso constitucional na puberdade não o é. Quando isso ocorre, a história familiar deve ser amplamente investigada e normalmente se identifica um parente de primeiro grau que iniciou seu desenvolvimento mais tarde.[8]

O hipogandismo hipogonadotrópico é normalmente um estado clínico temporário provocado por diferentes estresses no corpo, incluindo doenças crônicas, como asma persistente grave, anemia falciforme, fibrose cística ou colite ulcerativa. Geralmente se desenvolve secundário a condições que reduzem a gordura corporal total, que é comumente associada à anorexia nervosa ou exercício excessivo em mulheres. Ambos envolvem uma redução significativa nas calorias que também diminui a concentração de leptina no corpo, resultando na deficiência de gonadotrofina. A diminuição da secreção de LH e FSH combinada com a gordura corporal inferior deprime a produção e a secreção de estrogênio, retardando a puberdade. Seguindo esse raciocínio, qualquer causa de deficiência nutricional também merece consideração. Também devem ser investigadas quaisquer causas externas para a desnutrição, incluindo a situação social do paciente em casa. No desenvolvimento de adolescentes, as causas psicológicas também devem ser investigadas e frequentemente correlacionadas com as condições acima mencionadas.[1, 8]

Uma causa mais rara de hipogonadismo hipogonadotrópico congênito é o pan-hipopituitarismo. No entanto isso normalmente resulta em deficiência de hormônio do crescimento também e deve ser considerado se um paciente se apresentar precocemente com baixa estatura grave. A síndrome de Kallman também pode ser uma causa de puberdade tardia em mulheres, mas é muito rara e mais comum em homens. Essa predileção ocorre porque a síndrome é um distúrbio genético recessivo ligado ao X, entratanto também pode ser autossômico dominante.[8]

Já no hipogonadismo hipergonadotrópico, a causa mais comum em mulheres é a insuficiência ovariana primária e pode ser adquirida ou congênita. As causas adquiridas incluem o recebimento de radioterapia para o tratamento de cânceres e doenças malignas. Outra causa seria a destruição autoimune dos ovários. No entanto isso geralmente está associado a outras doenças autoimunes em pacientes com mais de um diagnóstico, como diabetes mellitus tipo I ou tireoidite de Hashimoto. Quando o hipogonadismo hipergonadotrópico está associado à baixa estatura, a síndrome de Turner deve ser considerada. A síndrome de Turner resulta da ausência parcial ou completa de um cromossomo X, produzindo o cariótipo 45, X.[1,8]

Tabela 2. Classificação etiológica de puberdade tardia em meninas.

ETIOLOGIA DA PUBERDADE TARDIA EM MENINAS

Atraso constitucional;

Hipogonadismo hipogonadotrópico:

- Doença crônica:
  - Fibrose cística;
  - Anemia falciforme;
  - Doença celíaca.
- Psicossociais:
  - Anorexia nervosa;
  - Exercício excessivo;
  - Depressão;
  - Ansiedade.
- Genético:
  - Síndrome de Kallman;
  - Massa cerebral ou tumor.

Hipogonadismo hipergonadotrópico:

- Terapia de radiação;
- Cirurgia nos ovários;
- Genético;
- Insuficiência ovárica autoimune;
- Síndrome de Turner

FONTE: Adaptado de TANG, 2020.

3. DIAGNÓSTICO

Na puberdade precoce central, faz-se diagnóstico a partir de achados clínicos, radiológicos e laboratoriais em idade adiantada em relação ao ano normal. Os sinais clínicos de desenvolvimento puberal são mamas em estágio M2 de Marshall e Tanner (figura 1), podendo estar associado ao avanço da idade óssea (>2 anos ou >2,5 devio padrão) e aumento da velocidade de crescimento.[9] O exame de imagem que deve ser realizado é a ultrassonografia pélvica, pois é útil para realização de diagnóstico diferencial (cistos e tumores ovarianos) e para avaliar os parâmetros puberais de ovário e útero. São considerados puberais volume ovariano maior que 1,8cm³ e útero com volume maior que 4cm³ ou comprimento uterino maior que 3,4cm[10].

Laboratorialmente, o diagnóstico baseia-se na dosagem do LH basal e após o estímulo com agonista de GnRH ou GnRh exógeno. Os valores de LH basal que são considerados puberais e indicam tratamento com análogos de GnRH são: >0,3UI/L (método quimioluminescência) ou >0,6 UI/L (método imunofluorométrico). Em criança com valores de LH basal pré-puberais e

sinais de puberdade precoce central, deve ser realizado o teste de estímulo com GnRH exógeno na dose de 100 mcg, por via endovenosa e dosado LH nos tempos 0, 15, 30, 40 e 60 minutos. Alternativamente, pode ser feita a dosagem de LH após estímulo com primeira dose do análogo de GnRH entre 30 e 120 minutos. Valores de LH pós-teste maior 5UI/L confirmam o diagnóstico.[1,4,10]

Para diagnóstico de puberdade tardia, uma boa história e cuidadoso exame clínico são essenciais para se iniciar a investigação etiológica numa puberdade atrasada, já que o diagnóstico de atraso puberal é clínico.[11] História médica completa com informações de estado nutricional, de desenvolvimento, prática de exercícios e problemas psicológicos, além de detalhes do nascimento, padrões de crescimento na infância devem ser pesquisados. História de cefaleia, alterações visuais (tumor hipofisário), defeitos de linha média (palato fendido) e displasia septo-óptica também devem ser questionados. O uso de medicações, quimioterapia ou radioterapia prévia de região hipotálamo-hipofisária ou gonadal, alterações do olfato (anosmia ou hiposmia) e estigmas associados às síndromes de Turner, Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl também devem ser levados em consideração. A história pessoal de doenças crônicas, autoimunes ou endócrinas deve ser obtida, principalmente sintomas de hipotireoidismo, que devem ser sempre questionados.[12]

Laboratorialmente, pode ser solicitado FSH, LH, estradiol, prolactina e TSH. Se dosagens basais de LH/FSH e estradiol revelarem valores baixos, o diagnóstico é de hipogonadismo hipogonadotrófico ou atraso puberal constitucional. Nesses casos, realiza-se o teste de estímulo com GnRH; nas pacientes pré-púberes, temos duas possibilidades:

1- Resposta do LH do tipo puberal normal. Nesse caso, aguarda-se o desenvolvimento puberal normal, que deverá ocorrer espontaneamente;
2- Resposta do LH pré-puberal. Nesse caso, o diagnóstico diferencial entre atraso puberal constitucional e hipogonadismo hipogonadotrófico não pode ser realizado. Apenas a evolução da puberdade diferencia essas duas entidades.[1,8,12]

Pode-se ainda administrar doses baixas de hormônios sexuais durante 3 a 6 meses e observar se, na retirada da medicação, ocorre evolução espontânea da puberdade. Se isso ocorrer, trata-se de atraso puberal, e se não ocorrer, mesmo com a administração de um segundo tempo de tratamento, trata-se, provavelmente, de hipogonadismo hipogonadotrófico. O diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico é mais provável quando: pacientes com idade cronológica maior que 17 anos sem nenhum sinal evidente de puberdade, pacientes com estatura normal ou elevada para a idade, pacientes com idade óssea atrasada em mais de 3 anos e em pacientes sem história familiar de atraso puberal. Pacientes com LH e FSH elevados são portadores de hipogonadismo hipergonadotróficos e não necessitam ser submetidos ao teste de GnRH.[11]

A radiografia de punho pode ser solicitada para avaliar idade óssea. Quando a idade óssea é menor que 11 anos, nas meninas com falha de crescimento, é encontrada no atraso constitucional da puberdade. Já a idade óssea maior de 11 anos requer mais investigação a fim de eliminar hipogonadismo.[12]

4.TRATAMENTO

O objetivo principal do tratamento da puberdade precoce central é preservar a altura final do adulto. No entanto deve-se reconhecer que alguns pacientes terão uma forma lenta ou não progressiva, e esses pacientes podem, sem qualquer intervenção, atingir a altura adulta normal. Diante desse fato, um período de observação é geralmente apropriado antes de iniciar o tratamento medicamentoso.[13] As preocupações com o funcionamento psicossocial são frequentemente usadas como justificativa para o tratamento, porém os dados existentes sobre os aspectos psicológicos dos pacientes com puberdade precoce central são limitados e inconsistentes.[4] Os análogos de GnRH estão bem estabelecidos como um padrão para o tratamento dessa patologia em todo o mundo. Embora existam numerosos sistemas de entrega e vias de administração, as injeções intramusculares de depósito ou preparações de liberação sustentada têm sido mais amplamente utilizadas. Acredita-se que essas drogas funcionem fornecendo uma concentração constante de atividade de GnRH, em vez da variação pulsátil nos níveis característicos da liberação de GnRH nativo, o que resulta em regulação negativa paradoxal e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gônada.[13]

O tratamento para puberdade precoce periférica depende da etiologia, e os objetivos primários da terapia são interromper o desenvolvimento puberal e restaurar os esteroides sexuais aos valores pré-púberes. A atenuação da velocidade de crescimento linear e da taxa de maturação esquelética para maximizar o potencial de altura são considerações adicionais para muitos pacientes. Em contraste, embora o número de pacientes tratados permaneça pequeno, várias opções terapêuticas bem-sucedidas estão disponíveis.[14] Não existem dados suficientes sobre o tratamento de crianças com causas genéticas de puberdade precoce periférica devido à raridade de pacientes com essas etiologias. O tratamento continua desafiador, e ainda não existe um regime terapêutico padrão-ouro.[15]

O tratamento para puberdade tardia pode melhorar a velocidade de crescimento, a maturação sexual e o bem-estar mental sem produzir efeitos colaterais graves ou afetar significativamente a altura alvo final. É etiológico, e, quando possível, terapia de reposição hormonal (estrogênio em meninas) e manejo psicológico.[8] Nas mulheres, uma dose baixa de estrogênio oral é o tratamento inicial de escolha. Também se pode aumentar gradativamente ao longo do tempo até que ocorra o sangramento vaginal, ou após 12 a 24 meses de tratamento. A recomendação, a partir de então, é que os pacientes comecem a terapia combinada de estrogênio e progesterona para sangramento de privação mensal normal. A transição ajuda o corpo a experimentar ciclos menstruais fisiológicos mais normais.[16] Uma vez iniciado o tratamento, o paciente deve ser monitorado frequentemente quanto a sinais de desenvolvimento puberal, o que inclui desenvolvimento de mama em mulheres.[1] As terapias de reposição hormonal comumente usadas incluem anticoncepcionais orais ou adesivos transdérmicos de estrogênio com progesterona oral.[16]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tang C, ZafarGondal A, Damian M. DelayedPuberty. 2020 Aug 15. In: StatPearls [Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearlsPublishing; 2021 Jan–. PMID: 31335042.

2. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precociouspuberty. BMJ. 2020 Jan 13;368:l6597. doi: 10.1136/bmj.l6597. PMID: 31932347.

3. Aldrighi, J.M; Campaner, A.B. Ginecologia e Obstetrícia da Infância à Adolecência. São Paulo: Atheneu Editora, 2016.

4. Eugster EA. Update on Precocious Puberty in Girls. J PediatrAdolescGynecol. 2019 Oct;32(5):455-459. doi: 10.1016/j.jpag.2019.05.011. Epub 2019 May 31. PMID: 31158483.

5. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed Puberty. Pediatr Ann. 2018 Jan 1;47(1):e16-e22. doi: 10.3928/19382359-20171215-01. PMID: 29323692.

6. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disordersofpuberty. Best Pract Res ClinObstetGynaecol. 2018 Apr;48:62-89. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29422239.

7. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, andtreatmentof central precociouspuberty. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Mar;4(3):265-274. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26852255.

8. Edouard T, Tauber M. Retardpubertaire [Delayedpuberty]. ArchPediatr. 2010 Feb;17(2):195-200. French. doi: 10.1016/j.arcped.2009.09.017. Epub 2009 Nov 4. PMID: 19892534.

9. Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, LATRONCIO AC, Brito VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e tratamento da puberdade precoce central. Arq BRAS Endocrinol Met.2014;58(2):108-17.

10. Lima, Luana Pontes Vasconcelos et al. Avaliação clínica e laboratorial de meninas com diagnóstico de puberdade precoce central acompanhadas em ambulatório de referência. RevMed UFC, Fortaleza, v. 59, n. 1, p. 16-20, jan./mar. 2019.

11. Fenichel P. Delayedpuberty. Endocr Dev. 2012;22:138-159. doi: 10.1159/000326686. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22846526.

12. DwyerAA, Phan-HugF, Hauschild M, Elowe-GruauE, Pitteloud N. Hypogonadism in adolescence. Eur J Endoc 2015;173(1):15–24.

13. Gangat M, Radovick S. Precociouspuberty. Minerva Pediatr. 2020 Dec;72(6):491-500. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05970-8. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32748611.Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of Peripheral . Endocr Dev. 2016;29:230-9. doi: 10.1159/000438895. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26680582; PMCID: PMC5345994.

14. Menon PS, Vijayakumar M. Precociouspuberty--perspectives ondiagnosisand management. Indian J Pediatr. 2014 Jan;81(1):76-83. doi: 10.1007/s12098-013-1177-6. Epub 2013 Sep 7. PMID: 24014184

15. Kaplowitz PB. Delayedpuberty. Pediatr Rev. 2010 May;31(5):189-95.

CAPÍTULO 8

VAGINITES E VAGINOSES

Elisvania Rodrigues da Silva

Introdução

O conteúdo normal do órgão genital feminino deriva de uma complexa mistura de substâncias provenientes, principalmente, da secreção dos epitélios glandulares, descamação celular do trato genital, de neutrófilos e microrganismos saprófitas e da transudação dos capilares da parede vaginal. Em certas condições, o material pode aumentar, com a presença de secreções sem características fisiológicas, incluindo agentes de natureza infecciosa.[1]

As infecções vaginais constituem problema antigo, já descrito por Hipócrates. Ocorrências no trato genital inferior têm grande relevância. Além de sintomas desconfortáveis às mulheres, podem ascender e comprometer o trato genital superior, causando repercussões desfavoráveis no ciclo gravídico-puerperal. A infecção pode se originar do crescimento da flora normal do órgão genital (oportunista), bem como da colonização de novos microrganismos introduzidos através do contato sexual e agravada pela multiplicidade de parceiros, alterando assim o equilíbrio da microbiota vaginal.[2]

A composição do fluxo vaginal inclui muco cervical, células vaginais e cervicais esfoliadas, transudato, proteínas, glicoproteínas, ácidos graxos, carboidratos, poucos leucócitos, microrganismos que compõem a flora e secreção das glândulas de Bartholin e Skene. A quantidade média pode variar de acordo com a idade, excitação sexual, estado emocional, fase do ciclo menstrual, reposição hormonal, gravidez e temperatura ambiente. O pH vaginal fisiológico é ácido, devido à produção de ácido láctico e outros ácidos pelos *Lactobacillus acidophilus,* principais bactérias do conteúdo vaginal normal, variando de 3,8 a 4,2, o que é importante para o ecossistema vaginal. O corrimento vaginal fisiológico é inodoro, branco ou transparente, de aspecto mucoide, homogêneo ou pouco grumoso. Esse aspecto é alterado se houver distúrbios no mecanismo fisiológico.[3]

Vaginites e vaginoses são as causas mais comuns de corrimento vaginal patológico. Enquanto a vaginite é uma inflamação associada a infecções, a vaginose é uma infecção causada

pela proliferação de bactérias na flora vaginal. Vulvovaginite é um processo inflamatório que acomete a vulva, as paredes vaginais e o epitélio escamoso estratificado do colo uterino (ectocérvice). É caracterizada por aumento da quantidade de polimorfonucleares. A vaginose é caracterizada por ausência de resposta inflamatória vaginal. Podem aparecer juntas ou isoladamente, cada uma com seus próprios sintomas e agentes causadores. Para diferenciá-las, é importante observar os sinais, assim como as características do corrimento vaginal, que tendem a variar de acordo com a origem do problema.[4]

Vaginose Bacteriana (VB)

É a desordem infecciosa mais comum do trato genital inferior feminino em idade fértil. Ocorre mais frequentemente em mulheres com vida sexual ativa, porém também pode acometer crianças e mulheres que não praticam atividades sexuais, o que mostra que há outras formas de transmissão além da sexual.[5]

Considerada uma síndrome clínica polimicrobiana, pode ser caracterizada por um desequilíbrio da flora vaginal normal, com supercrescimento de bactérias, principalmente anaeróbias, associado à diminuição de lactobacilos, cujo fator desencadeante é desconhecido. A mudança da microbiota vaginal dominante de *lactobacillus* normais produtores de peróxido de hidrogênio para uma predominância bacteriana anaeróbia e facultativa está associada a interações entre o hospedeiro e os fatores bacterianos.[6]

Entre as bactérias anaeróbias, a que predomina é a *Gardnerella vaginalis,* que pode ter sua concentração 2 a 3 vezes maior que em condições normais. Também pode ser observada a proliferação de microbiota mista composta por *Peptostreptococcus;Prevotellasp;Bacterioides;Ureaplasma; Mobiluncus* e alguns casos de *Mycoplasma hominis.* O crescimento excessivo é favorecido por alterações no pH da vagina.[7]

Nas mulheres em idade fértil, o estrogênio causa o desenvolvimento de um epitélio vaginal espesso com grande número de células superficiais desempenhando função protetora. O glicogênio é usado pela flora normal, como lactobacilos e corine bactérias acidogênicas, para formar ácido lático e ácido acético. O ambiente ácido resultante favorece a flora normal e desencoraja o crescimento de bactérias patogênicas. A falta de estrogênio ou uma dominância da progesterona resulta em uma condição atrófica, com perda das células superficiais protetoras e seu glicogênio contido, e subsequente perda do ambiente ácido.[8]

No geral, é um problema exclusivamente local, porém, em algumas situações, devem-se investigar infecções ginecológicas profundas, visto que a presença de vaginose bacteriana é fator de risco para salpingites, peritonites, infecções após procedimentos cirúrgicos ginecológicos e endometrites pós-parto ou cesariana, possivelmente com causas nos germes anaeróbicos ou micoplasma da VB, sendo também considerada um fator de risco para essas infecções. Parece aumentar o risco de doença inflamatória pélvica, pós-parto e pós-aborto, infecção da bainha vaginal pós-histerectomia, corioamnionites, ruptura prematura de membranas, trabalho de parto e parto prematuro.[9]

É responsável por cerca de 40% dos casos de vulvovaginites em mulheres em idade reprodutiva e está associada à multiplicidade de parceiros, podendo facilitar a aquisição de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs), embora não seja considerada como tal. Todavia, mesmo que não seja classificada como uma infecção sexualmente transmissível, a atividade sexual desempenha um papel na transmissão e pode promover a infecção.[9]

Grande parte das pacientes são assintomáticas (50% a 70%), apesar de algumas procurarem atendimento por apresentar determinado sintoma. A falta de inflamação levou ao uso do vocábulo vaginose em vez de vaginite. Porém a vaginose também pode estar associada à vaginite, já que a infecção também tem a inflamação como sintoma. Contudo o termo vaginose não implica ausência de leucócitos polimorfonucleares na estrutura úmida do órgão genital feminino. Em um terço dos casos, há mais de 30 neutrófilos por campo de grande aumento.[10]

Os sintomas de vaginose bacteriana são diferenciados quando comparado às outras vaginites mais comuns. Não costuma causar inchaço ou irritação nas paredes da vagina, sendo que, em muitas mulheres, a única manifestação é o corrimento vaginal com mau cheiro e de cor amarelada, branca ou acinzentada. Muitas mulheres percebem o odor desagradável logo após o coito, porque o sêmen, com pH de 8,0, alcaliniza o fluido vaginal e libera as aminas voláteis, gerando um cheiro ainda mais forte. A mucosa do órgão genital feminino e da vulva têm aspecto normal.[11]

O diagnóstico é feito com base na história clínica, no exame vaginal por espéculo, na avaliação microscópica das secreções vaginais e nos testes no local de atendimento. Para verificar se há odor de peixe ou amina, pode-se adicionar uma gota de hidróxido de potássio (KOH) a 10% e avaliar os vapores para cheiro de peixe (amina). Para verificar o pH, aplicar uma pequena quantidade de secreções diretamente no papel de pH. A presença de três dos quatro critérios a seguir faz o diagnóstico: Corrimento vaginal homogêneo e fino; mais de 20% de *clue cells* em uma amostra úmida; resultado positivo no teste de liberação de amina ou no teste de odor e pH vaginal >4.5. O critério com a sensibilidade mais alta (89%) é o pH vaginal, enquanto o com maior especificidade (93%) é o odor de amina ou resultado positivo no teste de odor. Se o pH vaginal for >4,5 e houver um odor de amina, o diagnóstico de VB pode ser considerado confirmado. Culturas de corrimento vaginal não são benéficas, pois os organismos como a *Gardnerella* são parte da flora vaginal normal.[12]

Para fechar o diagnóstico, devem-se utilizar quatro parâmetros, chamados critérios de Amsel, bastando associação de três sinais ou sintomas para concluir sua ocorrência. Os critérios definidos são: pH vaginal > 4.5, leucorreia (cremosa, homogênea, cinzenta e aderida as paredes vaginais e ao colo) e Whiff-test, exame a fresco (microscopia). Critérios individualmente apresentam sensibilidade e especificidade variáveis, mas a presença de pelo menos três dos quatro critérios separam as pacientes com a síndrome das sadias.[13]

Exame microscópico pode ser feito a fresco ou corado pelos métodos de Gram, Papanicolau ou azul brilhante de cresil a 1%, entre outros. As principais alterações citológicas consistem na escassez de lactobacilos e leucócitos, alterações nucleares pouco evidentes e na demonstração das células-chave (*clue cells*). Essas representam células vaginais ou ectocervicais descamadas, intensamente parasitadas em sua superfície pela *Gardnerella,* que lhes confere aspecto granuloso característico.[14]

O exame da secreção vaginal através do Gram é mais relevante para o diagnóstico de VB que o isolamento da *Gardnerella vaginalis*, porque essa bactéria é frequentemente parte da flora endógena vaginal. O esfregaço corado permite uma melhor avaliação da flora vaginal, e sua preservação permite utilização em exames comparativos posteriores, assim como a coloração pelo método de Papanicolau.[14]

O tratamento aborda pacientes sintomáticas, não sendo necessário tratar as que são assintomáticas, exceto se forem se submeter a procedimentos ginecológicos, como cesariana, histerectomia, entre outros. Em geral, é à base de antibióticos, definido após avaliação individual. Visa aliviar os sintomas e restabelecer o equilíbrio da flora vaginal.[1]

Como medidas gerais, preconiza-se a abstinência sexual, a acidificação do meio vaginal e a utilização de duchas vaginais antissépticas com peróxido de hidrogênio a 1,5%. A utilização desse procedimento baseia-se no fato de que tanto a *Gardnerella,* quanto o *Mobiluncus* e os bacteroides são extremamente sensíveis ao oxigênio liberado por esse produto. Deve ser evitado o uso simultâneo de peróxido de hidrogênio e nitroimidazólicos, pois esses últimos são mais efetivos contra a *G. vaginalis* sob condições anaeróbicas. No entanto o peróxido pode ser utilizado como medida auxiliar após a terapêutica antibiótica. Quanto à terapêutica medicamentosa, representam as drogas de eleição os nitro-imidazólicos (metronidazol, ornidazol, minorazol, secnidazol, clotrinazol), utilizados por via sistêmica.[15]

Os esquemas de tratamento recomendados incluem:

- ✓ Metronidazol, 500mg, VO, 2x/dia, por 7 dias.
- ✓ Secnidazol ou tinidazol, 2g, em dose única.
- ✓ Creme clindamicina, 2%; um aplicador completo intravaginalmente todas as noites por 7 dias; um aplicador completo intravaginalmente, 1x/dia, por 5 dias.
- ✓ Clindamicina, 300mg, VO, 2x/dia, por 7 dias.
- ✓ Em lactentes, deve-se dar preferência para medicações tópicas.[16]

Metronidazol oral é o tratamento de escolha para pacientes que não estão grávidas, mas, como efeitos sistêmicos, são possíveis com fármacos orais, regimes tópicos são preferidos para essas pacientes. O secnidazol 2 g por via oral, dose única, é outra opção para o tratamento. Como é necessária apenas uma dose, pode melhorar a adesão. Mulheres que fazem uso de clindamicina creme não podem usar produtos com látex (por exemplo, preservativos ou diafragmas) para contracepção, pois o fármaco torna o látex menos resistente. [16]

Para casos durante o 1º trimestre de gestação, deve-se usar metronidazol vaginal em gel, apesar de o tratamento durante a gestação aparentemente não diminuir o risco de complicações. Antes de uma curetagem eletiva para aborto, pode-se ministrar metronidazoloral profilático a todas as pacientes ou apenas àquelas cujos testes da secreção vaginal sejam positivos para vaginose bacteriana.[16]

Tratar os parceiros sexuais masculinos não é benéfico para prevenir a recorrência, mas é recomendado tratar as parceiras, particularmente com recidivas frequentes, porque a VB pode se espalhar entre parceiros femininos. Em pacientes em uso de metronidazol, deve-se aconselhar

evitar o consumo de bebidas alcoólicas durante o período de tratamento e as próximas 24 horas para evitar reação tipo dissulfiram. [15]

Os efeitos colaterais mais intensos são gastrointestinais (náuseas e sabor metálico). A interação com álcool decorre da capacidade dos nitroimidazólicos inibirem a enzima álcool-desidrogenase. Potencialização de anticonvulsivantes e anticoagulantes warfarínicos pode ser observada.[17]

A recorrência dos sintomas é observada em 3 meses em 30% das pacientes tratadas que inicialmente mostram uma resposta. Mulheres grávidas com alto risco de parto prematuro devem ser consideradas para o tratamento, a fim de evitar trabalho de parto antecipado e outros resultados adversos da gravidez. A preocupação com efeitos teratogênicos e carcinogênicos potenciais do metronidazol limita seu uso durante a gravidez, mas essa droga é considerada segura para uso no segundo trimestre.[16]

Sem tratamento, a afecção pode ser autolimitante, recidivante ou crônica. A importância da vaginose bacteriana não se deve apenas à sua elevada frequência, mas principalmente ao seu relacionamento com patologias obstétricas, tais como: corioamnionite, trabalho de parto prematuro e endometrite pós-parto. Além dessas entidades, também há relação com endometrites, salpingites (DIPA), infecções pós-operatórias, infecções do trato urinário e, até mesmo, neoplasia cervical intraepitelial.[4]

Tricomoníase

Infecção da vagina ou do trato genital masculino, causada pelo protozoário flagelado anaeróbio facultativo *Trichomonas vaginalis*. É a terceira causa mais comum de corrimento vaginal e a principal vaginite sexualmente transmissível.[4]

As mulheres podem ser assintomáticas, especialmente no período pós-menopausa. Porém o quadro clássico é a presença de corrimento amarelo-esverdeado, abundante, malcheiroso e bolhoso. Há processo inflamatório importante na vagina e colo uterino, que pode causar outros sinais e sintomas como ardência, hiperemia e edema. Também pode haver prurido, disúria e dor pélvica. O pH vaginal é maior que 5. Um achado específico é a colpite focal e difusa, "colo em framboesa" ou "colo em morango", e teste de Schiller apresentando um colo com aspecto "tigroide". Na maioria das vezes, essa alteração é vista apenas pela colposcopia e acontece devido à dilatação capilar e às hemorragias puntiformes.[5]

Nas mulheres, pode variar em caráter assintomático até uma doença inflamatória severa e aguda. Uma infecção previamente assintomática pode se tornar sintomática a qualquer momento, com inflamação da vulva e do períneo, e edema de lábios. As paredes vaginais e a superfície da cérvice podem apresentar lesões puntiformes. Uretrite e cistite também podem ocorrer. Como o tricomonas produz hidrogênio, que se liga ao oxigênio removendo-o do ambiente vaginal, isso facilita o crescimento de bactérias anaeróbias e, assim, a tricomoníase pode estar associada a infecções gonocócicas e à vaginose bacteriana.[17]

Os sintomas, geralmente, se desenvolvem entre 5 a 28 dias; no entanto infecções não tratadas podem durar de meses a anos e produzir sintomas a qualquer momento. Em homens,

o organismo pode persistir por longos períodos no trato geniturinário sem provocar sintomas e pode ser transmitido involuntariamente a parceiro sexual.[8]

A disseminação da infecção é de difícil controle, pois 50% a 75% dos infectados são assintomáticos, e a reinfecção é comum. Com período de incubação entre 4 e 28 dias, possui alto poder infectante e pode ser identificada em 30% a 40% dos parceiros masculinos de pacientes infectadas, embora a infecção seja autolimitada e transitória. Os homens geralmente são assintomáticos, comportando-se como vetores. Quando sintomáticos, podem apresentar uretrite não gonocócica, epididimite ou prostatite.[19]

Embora seja normalmente assintomática em homens, algumas vezes, a uretrite resulta em uma secreção que pode ser passageira, espumosa ou purulenta, ou causar disúria e polaciúria, geralmente no início da manhã. Com frequência, a uretrite é leve e causa apenas irritação uretral mínima e umidade ocasional no meato uretral, sob o prepúcio, ou em ambos. Epididimite e prostatite são complicações raras.[8]

Em condições normais, quando o pH da vagina é ácido, o desenvolvimento desse microrganismo não é propício. Todavia, durante a gestação, quando ocorre um aumento do pH vaginal (em torno de 5,5 a 5,8), esse desenvolvimento é facilitado.[20]

O diagnóstico baseia-se no exame microscópico das secreções e na visualização de *Trichomonas* móveis. A microscopia deve ser realizada imediatamente após a coleta da amostra, ou o organismo perderá a mobilidade. Testes de tira reagente ou de amplificação de ácido nucleico das secreções vaginais, por urina ou cultura uretral, podem ser recomendados. A sensibilidade da identificação microscópica de *Trichomonas* é de 60% a 70% A cultura é 95% sensível.[12]

Em casos de vaginite por tricomonas em crianças, é necessário pesquisar a ocorrência de abuso sexual. Se houver corrimento vaginal inexplicável, deve-se considerar cervicite que pode decorrer de doença sexualmente transmissível. Em mulheres adultas, se houver vaginose bacteriana ou vaginite por tricomonas, que aumentam o risco de contrair DSTs, são feitos testes para *Neisseria gono-rrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, causas comuns de DIP sexualmente transmissível.[21]

O tratamento para tricomoníase inclui:

- ✓ Metronidazol, 2 g, VO, em dose única;
- ✓ Tinidazol, 2 g, VO, em dose única;
- ✓ Regime alternativo: metronidazol, 500 mg, VO, 2x/dia, por 7 dias.

O(s) parceiro(s) sempre deve(m) ser tratado(s), já que é considerada uma DST, recebendo o mesmo esquema terapêutico. Devem-se aconselhar os pacientes a se abster da relação sexual até que a terapia medicamentosa tenha sido concluída, e eles estejam assintomáticos. Também é importante evitar o uso de álcool durante a terapia.[5]

Recorrência da doença é frequente e pode requerer múltiplos ciclos de tratamento. A maioria está associada com reinfecção ou tratamento inadequado. Na recorrência, repete-se o tratamento durante 7 dias com metronidazol. Na persistência da infecção e ausência de reinfecção, pode-se optar pelo uso de 2 g de metronidazol em dose única por durante 3 a 5 dias.[5]

A infecção por *T. vaginalis* está associada a vários efeitos adversos à saúde, incluindo parto prematuro, bebês com baixo peso ao nascer e doença inflamatória pélvica. Também tem sido associada ao aumento da transmissão de várias outras infecções, incluindo HIV, herpes simples e HPV. A infecção por *Trichomonas* não só aumenta a probabilidade de aquisição do HIV, como também promove a sua transmissão e a disseminação viral.[22]

Candidíase

A Candidíase Vulvovaginal (CVV) é caracterizada pela infecção da vulva e vagina causada por um fungo oportunista, do gênero *Candida*, dimorfo, de comportamento saprofídico no trato genital inferior, que, sob determinadas condições, se multiplica excessivamente, tornando-se patogênico. A maioria dos casos (80% a 90%) são atribuídos à *Candida albicans*, pois têm maior capacidade de aderência às células vaginais, e o restante das infecções, entre 10% e 20%, são causadas por espécies não *albicans* (*C. tropicalis, C. glabrata, C. Krusei, C. lusitânia* e C. parapsilosis).[20]

Como *Candida* é um fungo encontrado na flora vaginal habitual em 30% das mulheres, por isso a candidíase não deve ser considerada infecção sexualmente transmissível, mas sim uma doença com eventual transmissão sexual. É bastante frequente entre as mulheres e a segunda causa mais comum de corrimento vaginal. É rara em mulheres antes da menarca e após a menopausa, mas é comum em crianças menores de 2 anos. Tem seu pico próximo aos 20 anos de idade. Deve-se considerar a hipótese de diabetes *mellitus* juvenil não diagnosticada ou outras formas de imunossupressão se a candidíase for diagnosticada em criança. A incidência diminui após a menopausa, a menos que a reposição hormonal seja realizada.[3]

As manifestações variam desde uma colonização assintomática até sintomas muito severos. O início do quadro clínico é súbito e pode se intensificar no período pré-menstrual devido à máxima acidez vaginal. O principal sintoma é o prurido vulvovaginal de intensidade variável, que piora à noite e com o calor local, podendo haver também queimação vulvovaginal, disúria, dispareunia, corrimento branco grumoso e inodoro, com aspecto caseoso ("nata de leite"), hiperemia e edema vulvar, escoriações devido à fricção, fissuras e maceração da vulva e vagina além de colo recobertos por placas brancas e aderidas à mucosa.[4]

A doença pode se manifestar de **forma não complicada**, causada pela *Candida albicans*. Nesse caso, é esporádica, acomete mulheres sadias, e os sintomas são de leves a moderados. Também pode se apresentar de **forma complicada**, causada pelas outras espécies de *Candida*, sendo recorrente (4 ou mais episódios no mesmo ano), acometendo, por exemplo, diabéticas que não fazem o tratamento corretamente, mulheres com infecções recorrentes, gestantes e imunodeprimidas. Nessa forma, os sintomas são graves, como presença de eritema e edema extensos, escoriações e fissuras.[23]

O microrganismo pode infectar o feto durante a gestação ou no parto, podendo se manifestar na forma de colonização oral pelas leveduras, conhecida como sapinho, ou como candidíase cutânea congênita, podendo ainda ocorrer invasão sistêmica geralmente pulmonar do microrganismo.[20]

Alguns fatores de risco podem levar ao desequilíbrio, alterando a resposta imunológica ao fungo, desencadeando o quadro, como estados hiperestrogênicos, diabetes, imunossupressão por medicamentos ou doenças de base, gravidez, uso de tamoxifeno, antibióticos, anticoncepcionais orais, espermicidas, DIU, contato oral-genital, entre outros. O uso de roupas íntimas apertadas pode contribuir para o aumento da temperatura, propício ao crescimento contínuo dos fungos. A evidência que sustenta uma associação entre o uso de antibióticos e candidíase vulvovaginal é limitada. Acredita-se, entretanto, que os antibióticos aumentam o risco ao matar a flora normal endógena.[24]

Na maioria das vezes, o aspecto clínico é suficiente para o diagnóstico, dispensando outros exames para a confirmação. Porém, frequentemente, não apresenta corrimento típico. A avaliação do corrimento vaginal pode ser feita pelo teste do pH vaginal que, geralmente, é menor que 4,5, também pela bacterioscopia, com visualização de pseudo-hifas e/ou leveduras. O exame microscópico a fresco do conteúdo vaginal, com a adição de 1 a 2 gotas de hidróxido de potássio a 10%, e o esfregaço do conteúdo vaginal corado pelo método de Gram revelam a presença de pseudo-hifas e esporos na maior parte dos casos. A sensibilidade do exame microscópico usando uma amostra preparada com solução salina normal é de 40% a 60%.[25]

Se recorrente, pode ser indicada a realização de cultura em meios específicos (ágar-Sabouraud ou Nickerson), para identificar a presença de outras espécies de *Candida*. O tipo *Candida glabrata* e *Candida tropicalis* são as cepas não *albicans* mais comuns e são mais resistentes à terapia convencional.[26]

A maioria das candidíases vulvovaginais não são complicadas, respondendo a vários esquemas terapêuticos. É tratada com medicamento antifúngico, em comprimido ou creme vaginal. Algumas opções são sugeridas:[27]

Fluconazol 150 mg, 1 comprimido via oral, dose única;
Clotrimazol creme a 1% – 1 aplicador (5 g) via vaginal, por 7 a 14 dias;
Miconazol creme a 2% – 1 aplicador (5 g) via vaginal, por 7 dias;
Tioconazol creme a 6,5% – 1 aplicador (5 g) via vaginal em dose única;
Butoconazol creme a 2% – 1 aplicador (5 g) via vaginal, aplicação única;
Cetoconazol, 400mg, VO, por 5 dias;
Itraconazol, 100mg, 12/12 horas, 2 doses.
Terconazol, 0,4%, creme 0,8%, creme 80mg, supositório, 4x/dia, por 7 dias.

O tratamento da candidíase complicada (casos graves e recorrentes) requer duração mais longa da terapia com azólicos tópicos, ou orais, ou terapias alternativas. Em casos graves, considerar tratar com azol tópico por 7 a 14 dias, ou tratamento com fluconazol oral, 150 mg, nos dias 1 e 3 em um total de 2 doses. Em casos de recorrência, considerar um azol tópico por 7 a 14 dias, ou fluconazol, 100 mg, 150 mg ou 200 mg, nos dias 1, 4 e 7 em um total de 3 doses. Após a remissão dos episódios agudos, podem ser utilizados esquemas de supressão com um comprimido de fluconazol (150mg) 1 vez por semana, durante 6 meses.[8]

O tratamento da candidíase recorrente deve ser feito, preferivelmente, por via oral. No geral, a terapia não difere para pacientes HIV positivas, mas, em casos recorrentes, a utilização

de fluconazol 200 mg, semanalmente, pode ser efetiva na redução da colonização por *C.albicans* e de episódios sintomáticos. Na gravidez, a indicação é o uso de derivados azólicos, por pelo menos 7 dias.[7]

A maioria das mulheres com recidivas não tem causas precipitantes óbvias. Pacientes que apresentam candidíase recorrente devem ser investigadas quanto à presença de causas sistêmicas que predisponham à recorrência, como diabetes, imunodepressão, infecção pelo HIV e uso de corticoides.[17]

Não é necessário tratar parceiros sexuais, a não ser que esses estejam sintomáticos – é raro que parceiros sexuais do sexo masculino apresentem sintomas, como balanite e/ou balanopostite. Nesse caso, o tratamento deve ser realizado com agentes tópicos.[17]

Outras manifestações

A infecção e a disbiose vaginal podem estar associadas com um ou mais sintomas de variadas formas de corrimento, prurido, irritação e odor. A mulher pode apresentar, simultaneamente, infecção por mais de um agente etiológico. Os agentes podem se associar com vaginite ou vaginose, a depender da existência ou não de processo inflamatório.[8]

Entre as entidades clínicas que se apresentam nesse mesmo espectro, como queixas nos consultórios de Ginecologia, merecem destaque:

Vaginosecitolítica: causada pela excessiva proliferação de *Lactobacillus,* como consequência da redução do pH vaginal e pela citólise, levando ao aparecimento de sintomas. Os fatores desencadeantes são desconhecidos. Os sintomas são semelhantes aos da candidíase vulvovaginal, com irritação genital associada a um corrimento de aspecto branco a branco-amarelado, em grumos, mas frequentemente com comportamento cíclico. Também há queixas de prurido de intensidades variáveis que piora no período pré-menstrual. Ardor, queimação, disúria e dispareunia podem estar associados. Ao exame clínico, observa-se o conteúdo vaginal geralmente aumentado, de aspecto flocular, fluido ou em grumos, aderente, ou não, às paredes vaginais. O pH encontra-se igual ou menor que 4. A bacterioscopia do conteúdo vaginal (Gram) revela aumento excessivo de *Lactobacillus*, raros leucócitos ou sua ausência, núcleos desnudos e restos celulares devido à lise das células epiteliais. Não são encontrados elementos fúngicos (hifas e/ou esporos).[25] Não existe um tratamento específico, visto que a etiopatogenia não é conhecida. Recomenda-se a utilização de medidas que, pelo menos temporariamente, alcalizem o meio vaginal. Nos casos de vaginite mista, o tratamento é feito com terapêutica concomitante para cada um dos patógenos.[2]

Vaginite inflamatória descamativa: forma pouco frequente, mas severa, de vaginite purulenta crônica, de etiologia desconhecida. O processo inflamatório é intenso. Em alguns casos, têm sido identificados *Streptococcus* do grupo B e *Escherichia coli*. Existe a hipótese de que fatores imunológicos e deficiência de estrogênios contribuam para a afecção. A queixa,

comumente de longa duração, é de corrimento profuso ou em moderada quantidade, acompanhado de desconforto acentuado, dispareunia e ardor. O exame ginecológico revela processo inflamatório, com eritema, podendo haver petéquias ou mesmo equimoses na mucosa do trato genital. A cérvice pode estar envolvida. Pela microscopia, observa-se aumento nos polimorfonucleares e nas células parabasais, ausência de *Lactobacillus* e presença de outras bactérias. O pH vaginal encontra-se acima de 4,5. O objetivo do tratamento é reduzir a população bacteriana e o processo inflamatório.[23]

Vaginite aeróbica: alteração do meio vaginal caracterizado por microflora contendo bactérias aeróbicas entéricas (mais frequentes *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus* do grupo B), redução ou ausência de *Lactobacillus* e processo inflamatório de diferentes intensidades. Os sintomas são corrimento vaginal, por vezes, com aspecto purulento e odor desagradável. Dependendo do grau de inflamação, há queixa de disúria e dispareunia. Ao exame ginecológico, observa-se inflamação do vestíbulo; ao exame especular, hiperemia da mucosa vaginal e aumento do conteúdo vaginal, em graus variáveis. O quadro clínico severo assemelha-se ao da vaginite inflamatória descamativa. Por meio da microscopia do conteúdo vaginal, são avaliadas a flora microbiana e a presença de leucócitos. De acordo com a quantidade de cada elemento, a vaginite aeróbica é classificada em quatro graus, denominados de "graus lactobacilares". O uso de antibióticos, por via local ou sistêmica, tem sido variável. Sugere-se que a abordagem clínica seja baseada principalmente nos achados microscópicos.[10]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A flora vaginal humana saudável é composta predominantemente por espécies de lactobacilos. Seus produtos metabólicos, como peróxido de hidrogênio (H2O2), ácido lático e bacteriocinas são responsáveis pelo importante papel de manter esse ambiente fisiologicamente normal pela inibição da colonização de outros patógenos. No entanto o aparecimento de infecções vulvovaginais é frequentemente evidenciada.

As causas mais comuns de vaginites relacionadas à idade incluem a inespecífica – muitas vezes relacionada à higiene – e irritação química em crianças; vaginose bacteriana e vaginite por *Tricomonas* ou *Candida* em mulheres em idade reprodutiva; e vaginite atrófica em mulheres pós-menopáusicas.

O diagnóstico é baseado nos achados clínicos e em testes da secreção vaginal. A recomendação é abordar as causas específicas infecciosas e outras, tratar os sintomas e discutir formas de melhorar a higiene apropriada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Linhares IM, Amaral RL, Robial R, Eleutério JJ. **Vaginites e vaginoses.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Protocolo Febrasgo. Ginecologia, n.24. Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas, 2018.

2. Carvalho NS, Eleutério JJ, Travassos AG, Santana LB, Miranda AE. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal. **Epidemiol. Serv. Saude,** Brasília, 30(Esp.1):e2020593, 2021.

3. Baracat EC. **Condutas em Ginecologia baseadas em evidências**. São Paulo: Atheneu, 2016.

4. Zamith R, Baracat EC, Nazário ACP, Nicolau SM. **Corrimento Genital**. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR. Atualização Terapêutica. 26 ed., São Paulo: Artes Médicas, 2017.

5. Passos, EP. et al. **Rotinas em Ginecologia**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

6. Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. BJOG. 124 (1):61-9, 2017.

7. Paladine HL, Urmi A, Desai MD. Vaginitis: diagnosis and treatment. **Am Fam Physician.** 97(5):321-329. Mar, 2018.

8. Linhares IM, Assis JS, Baracat EC. Infecções do trato reprodutivo recidivantes. In: Baracat EC. **Condutas em Ginecologia baseadas em evidências**. São Paulo: Atheneu: 2016.

9. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: Discussion of current hypotheses. **J Infect Dis** 214 (Suppl 1):S1–S5, 2016.

10. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista, P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. **Res Microbiol.** 168 (9-10): 945-858, 2017.

11. Van Schalkwyk J, Yudin MH, Infectious Diseases Committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. **J ObstetGynaecol Can.** 37(3):266-74, Mar 2015.

12. *Barclay-Buchanan CJ, Barton MA*. **Vulvovaginitis**, In: Tintinalli Emergency Medicine:A Comprehensive Study Guide. University of North Carolina, 2016.

13. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. **MMWR RecommRep**.64(RR-03), 2015.

14. Schwebke JR, Gaydos CA, Nyirjesy P, et al. Diagnostic performance of a molecular test versus clinician assessment of vaginitis. **J ClinMicrobiol** 56(6):e00252-18, 2018.

15. Hillier SL, Nyirjesy P, Waldbaum AS et al. Secnidazole treatment of bacterial vaginosis: A randomized controlled trial. **ObstetGynecol** 130(2):379-386, 2017.

16. Schwebke JR, Morgan FG Jr, Koltun W, Nyirjesy P. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2g for the treatment of women with bacterial vaginosis. **Am J ObstetGynecol** 217(6):678.e1–678.e9, 2017.

17. Prado FC, Ramos J, Valle JR. **Atualização Terapêutica**. 26 ed., São Paulo: Artes Médicas, 2017.

18. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: Anupdate. **J ClinMicrobiol** 56(9):e00342–e00318, 2018.

19. Schwebke JR, Merriweather A, Massingale S et al. Screening for *Trichomonasvaginalis* in a large high-risk population: Prevalence among men and women determined by nucleic acid amplification testing. **Sex TransmDis** 45(5):e23-e24, 2018.

20. Bonfanti G, Gonçalves TL. Prevalência de *Gardnerella vaginalis*, *Cândidas pp* e *Trichomonas vaginalis* em exames citopatológicos de gestantes atendidas no Hospital Universitário de Santa Maria – RS. **Revista Saúde**, v. 36, n. 1, p.3746, jan./jun. 2010.

21. Gaydos CA, Begai S, Schwebke JR et al. Clinical validation of a test for the diagnosis of vaginitis. **ObstetGynecol** 130(1):181–189, 2017.

22. Kissinger P. *Trichomonasvaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. **BMC Infect Dis**. 15:307. Aug 2015.

23. Reichman O, Sobel J. Desquamative inflammatory vaginitis. **Best Pract Res ClinObstetGynaecol**; 28 (7):1042-50, 2014.

24. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **Ann Epidemiol.** 27(9):575-82. Sep 2017.

25. Yang S, Zhang Y, Liu Y, Wang J, Chen S, Li S. Clinical significance and characteristics clinical differences of cytolyticvaginosis in recurrent vulvovaginitis. **GynecolObstet Invest**. 82 (2):137-43, 2017.

26. Sobel JD. Genital candidiasis. **Medicine**. 42 (7):364-8. Jun 2014.

27. 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 (DF): 2020. Disponível em: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes. Acesso 11 julho 2021.

CAPÍTULO 9

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA (DIP)

Yoneide Maria de Carvalho Ursulino
Ana Maria de Medeiros Fernandes
Ingrid Helaine de Medeiros Fernandes

1. INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Pélvica, ou DIP, é uma condição clínica inflamatória e infecciosa decorrente do aumento da quantidade de microrganismos do trato genital inferior, que compreende a vagina e o colo do útero, para o trato genital superior que, por sua vez, é composto pelo endométrio, pelas tubas, pelo peritônio e pelas estruturas adjacentes. A disseminação desse processo infeccioso ocorre de forma dominante por via canalicular.[1]

A DIP é uma das mais importantes complicações das infecções sexualmente transmissíveis e um sério agravo de saúde pública, sendo mais comumente diagnosticada em mulheres jovens. Quando não tratada, traz sequelas para a saúde da mulher. Essas complicações podem acontecer em longo prazo, por exemplo, infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Estima-se que, entre 9% a 20%, das mulheres são acometidas pela DIP, e a cada ano, esse número aumenta. Os dados trazem que, de 8 a 10 casos de cervicite (causada por patógenos), 1 paciente desenvolve DIP.[10]

Estima-se que a doença inflamatória pélvica acometa muitas mulheres, embora os casos sejam subnotificados, subestimando a prevalência dos dados. Outro ponto para justificar a subnotificação é que a DIP não é notificada compulsoriamente, ou seja, não há uma obrigatoriedade da comunicação da ocorrência desse agravo às autoridades sanitárias para fins de adoção de medidas de intervenção.[1]

A ocorrência da doença inflamatória pélvica é maior nas mulheres jovens, com idade entre 15 e 25 anos, sexualmente ativas e que possuem vários parceiros sexuais. Os dados encontrados mostram que uma das maiores taxas de prevalência da doença ocorre entre as adolescentes, respondendo por 20% dos casos. Já as mulheres na menopausa correspondem a 11% dos casos com DIP.[7]

A DIP possui tais fatores de risco: condições sociais e econômicas desfavoráveis, início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, vaginites e vaginoses recorrentes, uso do dispositivo intrauterino (DIU), entre outros. O uso do DIU pode apresentar um discreto aumento de doença inflamatória pélvica nas mulheres.[10]

O canal endocervical tem a função de proteger a vagina contra a proliferação de agentes infecciosos, como bactérias da sua microbiota natural. Nas mulheres com DIP, esses agentes sexualmente transmissíveis são capazes de romper essa proteção e se proliferar nos órgãos genitais superiores, causando quadros infecciosos.[8]

Na fisiopatologia da doença, explica-se a DIP quando os agentes infecciosos se alojam no canal endocervical, ocorrendo o estágio 0, conhecido como pré-doença inflamatória pélvica, sendo totalmente possível um tratamento e prevenção para que não ocorra a DIP. Após essa fase, sobretudo na fase menstrual ou logo após, os agentes infecciosos passam pelo endométrio e ocasionam uma rápida endometrite, desencadeando um sangramento discreto. Esses patógenos vão crescer pela via canalicular até as tubas uterinas, começando uma reação inflamatória no tecido.[8]

A inflamação ocorre com a formação de secreção purulenta, podendo acometer também o peritônio pélvico, conhecido como pelviperitonite. Ainda nesse processo inflamatório, o conteúdo purulento pode atingir os ovários, ocasionando um abscesso e choque séptico. Esse quadro infeccioso e inflamatório pode levar a paciente a óbito.[8]

Ainda na fisiopatologia da DIP, conteúdo purulento pode aparecer e ser maior no fundo de saco de Douglas, que contém maior sensibilidade, causando na paciente dispareunia e dor ao toque. Concomitantemente, as alças intestinais e o epiplon (fina membrana que recobre a cavidade abdominal), tem o objetivo de bloquear esse processo infeccioso e purulento, causando o complexo tubo ovariano. Ao tempo em que a aderência desse conteúdo purulento aumenta nas tubas, pode ocorrer uma agregação das fímbrias tubárias, o que se denomina de piossalpinge.[4]

Com o aprisionamento da secreção purulenta, há uma diminuição da oxigenação dos tecidos e um aumento no desenvolvimento dos agentes anaeróbios em relação aos agentes aeróbios. Pode haver ascensão desse processo infeccioso e do conteúdo purulento para os ovários, acarretando o abscesso do tubo ovariano.[10]

O crescimento desses agentes infecciosos no canal endocervical é favorecido por algumas variações hormonais do próprio ciclo menstrual. Durante o fluxo menstrual, o muco cervical possui menor proteção contra bactérias. Algumas questões imunológicas podem também contribuir para o desenvolvimento da infecção.[1]

A DIP possui três formas: aguda, infraclínica e de crônica. Para cada forma clínica, há um agente etiológico causador e as suas possíveis complicações. O sintoma mais comumente encontrado nas pacientes com suspeita de DIP é a dor na região pélvica, podendo se apresentar de forma branda, sutil e bilateral. Porém a dor em baixo ventre pode se apresentar de forma unilateral quando a infecção ocorre na trompa e apresentar piora da dor pélvica após a relação sexual, associada a náuseas e a vômitos.[2]

Por muitas vezes, essa doença tem manifestação subaguda e com poucos sintomas, sendo um deles a dor abdominal com intensidade variável. É uma condição clínica que acomete

as mulheres jovens e, frequentemente, aquelas que não praticam relação sexual com uso de preservativo. Sendo assim, a falta de proteção no coito pode causar cervicites, desencadeando a doença inflamatória pélvica.[3]

As complicações decorrentes da DIP podem trazer prejuízos crônicos para a saúde da mulher, dentre eles: salpingite, infecções agudas de uma ou ambas as trompas, endometriose, aborto, abscessos ovarianos, piossalpinge, pelviperitonite. O diagnóstico advém da forma como a paciente está relatando a dor ou a forma do corrimento vaginal.[5]

2. ETIOLOGIA

A DIP é considerada uma das complicações de infecções sexualmente transmissíveis, tendo como alguns dos importantes agentes causadores as bactérias *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*. No entanto existem outros patógenos que podem causar a DIP, sendo eles: bactérias endógenas da vagina, bactérias anaeróbicas causadoras da vaginose bacteriana e outros agentes infecciosos que possam associar-se a complicações vaginais.[2]

A identificação do causador da doença inflamatória pélvica torna-se difícil devido à dúvida dos sinais e sintomas no diagnóstico. As bactérias *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *M. genitalium* são responsáveis por 30% das infecções por DIP. Já as bactérias patológicas urogenitais e aquelas causadoras da vaginose bacteriana são responsáveis por cerca de 70% dos casos.[3]

O quadro 1 a seguir traz os agentes etiológicos causadores da DIP:[9]

Quadro 1: Agentes etiológicos causadores da DIP

AGENTES INFECCIOSOS DAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS	
Chlamydia trachomatis	Vírus herpes simplex
Mycoplasma genitalium	*Trichomonas vaginalis*
Neisseria gonorrhoeae	Protozoário (embora seja mais raro)

AGENTES DA MICROBIOTA VAGINAL
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum
AGENTES ANAERÓBICOS
Bacteroides spp. e fragilis
Prevotella spp.
Peptostreptococcus spp.

AGENTES AERÓBICOS
Escherichia coli
Streptococcus spp. e agalactieae
Haemophilus influenzae
Gardnerella vaginalis

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)/Ministério da Saúde, 2020.

3. DIAGNÓSTICO

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A Doença Inflamatória Pélvica possui uma forma subclínica que diminui as chances de diagnóstico rápido e preciso, tendo como sintomas e sinais sugestivos: dor em baixo ventre ou na região lombossacral, corrimento, sangramento vaginal, dispareunia, disúria, febre, náuseas ou vômitos, dismenorreia e menorragia. Ao realizar exame físico, encontra-se: temperatura > 37.8, dor à palpação e descompressão rápida e intensa em região pélvica, dor à palpação uterina e nos anexos, abaulamento com grande intensidade de dor no fundo de saco vaginal (caracterizando abscesso pélvico), corrimento branco ou de aspecto amarelado no canal cervical e sangramento induzido.[6]

No diagnóstico clínico, durante a anamnese, deve-se questionar a paciente sobre alguns pontos: duração, intensidade e localização da dor; no período menstrual, a dor inicia durante ou logo após esse período; inserção de dispositivo intrauterino há menos de 1 mês ou realização de curetagem ou parto; histórico anterior de quadro de apendicectomia, endometriose ou cálculos renais; quadro prévio de doença inflamatória pélvica ou gravidez ectópica; contato sexual com múltiplos parceiros, sem parceiro definido, parceiro recente com menos de 3 meses ou se apresenta algum sinal e sintomas de infecções sexualmente transmissíveis.[4]

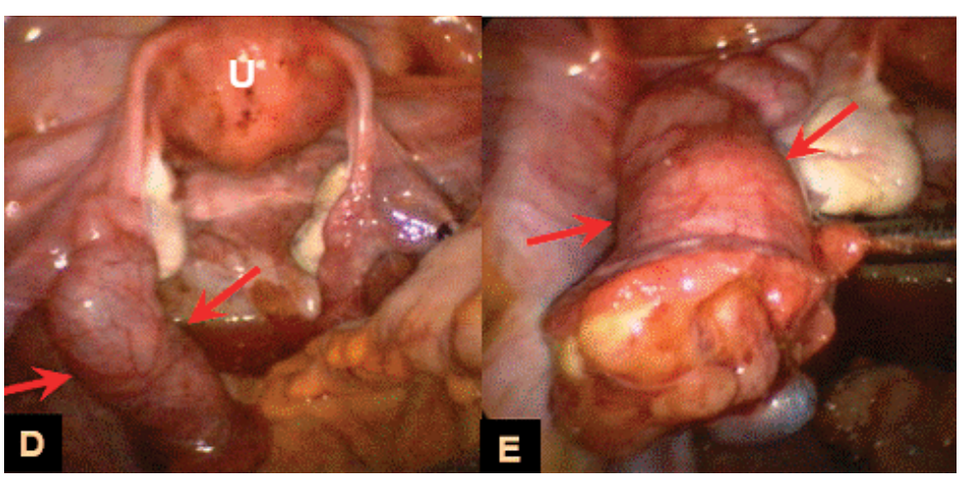
O diagnóstico clínico continua sendo a conduta mais importante e significativa na detecção da DIP. Embora as apresentações clínicas sejam muitas, 65% das mulheres acometidas pela doença apresentam oligossintomas ou são assintomáticas. O curso do aparecimento dos sinais e sintomas da doença é agudo, podendo perdurar por vários dias e, em alguns casos, o quadro clínico pode durar semanas ou até meses. O diagnóstico clínico da DIP é feito na presença de três critérios maiores relacionados a um critério menor ou a um menor elaborado, de acordo com a tabela 1.1:[1]

Tabela 1.1. Quadro de critérios para diagnóstico clínico da DIP.

CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO	SINAIS E SINTOMAS
CRITÉRIOS MAIORES	Dor no hipogástrio; Dor à palpação dos anexos; Dor à mobilização de colo uterino.
CRITÉRIOS MENORES	Temperatura > 37,8; Corrimento vaginal ou secreção endovaginal de aspecto anormal; Massa em região pélvica; > que 5 unidades de leucócitos por campo de imersão em material de endocérvice; Leucocitose em sangue periférico; Proteína C reativa; Comprovação laboratorial de infecção cervical por gonococo, clamídia ou micoplasma;
CRITÉRIOS ELABORADOS	Hipótese de histopatológico de infecção do endométrio; Presença de abscesso em tubo ovariano (Figura 1.1) ou de fundo de saco de Douglas em exame de imagem; DIP evidenciada em laparoscopia.

Fonte: Pelvic inflammatory disease: pathophysiology, diagnostic research and therapeutic management. Revista do Sistema Único de Saúde: Epidemiologia e Serviços de Saúde, v.7. 2021.

Figura 1.1. Dilatação do tubo ovariano direito causada por abscesso.



Fonte: disponível em: https:/www.laparoscopyhospital.com/role-of-laparoscopy-in-the-management-of-pelvic-in-flamation-disease-tubo-ovarian-abscess-compare-to-other-modalites.html, acesso em 09/05/2022.

3.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A Doença Inflamatória Pélvica pode, ou não, apresentar manifestações clínicas. Destarte, exames complementares ajudam na investigação e na busca do diagnóstico da doença. Por isso, é imprescindível a solicitação de exames de imagem e laboratoriais, buscando ratificar a suspeita e classificar o grau da infecção.[7]

O quadro 2 mostra os exames a serem realizados.

Quadro 2. Exames para diagnóstico laboratorial da DIP

Exames realizados para diagnóstico laboratorial da DIP:
• Hemograma completo para identificar uma leucocitose;
• Exames de urina tipo 1 e cultura de urina para descartar infecção no trato urinário;
• Proteína C reativa e VHS;
• Exame bacterioscópico para investigar uma vaginose bacteriana;
• Teste de gravidez para afastar o diagnóstico de gravidez ectópica;
• Tomografia computadorizada da região pélvica;
• Ressonância magnética para identificar abscesso do tubo ovariano, entre outros; achados.
• Função hepática e renal para avaliar a gravidade do quadro clínico da paciente;
• Rastreamento para clamídia e gonococo para todas as mulheres com DIP.

Fonte: Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, no. 25/ Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas.

3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A doença inflamatória pélvica pode apresentar sinais e sintomas inespecíficos. Por conta disso, pode assemelhar-se a outras doenças, como: endometriose, ITU, apendicite aguda, gravidez ectópica, cálculo renal e torção de mioma. É crucial conhecer outras patologias que possam ter a clínica semelhante à da DIP, evitando realizar diagnóstico errôneo.[7]

Portanto, o médico ginecologista deve atentar-se à suspeição da DIP na presença de um ou mais dois critérios diagnósticos, para então iniciar o tratamento precoce e diminuir as sequelas.[10]

4. TRATAMENTO

O tratamento da doença inflamatória pélvica tem como finalidade solucionar o quadro de infecção em que a paciente se encontra, impedindo, assim, possíveis complicações. Desse

modo, a conduta deve ser feita o mais rápido possível, mesmo que o diagnóstico seja presuntivo. O tratamento a nível ambulatorial se aplica às mulheres com sinais e sintomas leves e sem sinais de pelviperitonite. As orientações para a conduta a ser tomada são:[4]

- Abordar o quadro clínico de forma individualizada, de forma que seja levada em consideração a disponibilidade e a aceitação da paciente quanto à conduta;
- Investigar a presença de infecções sexualmente transmissíveis e outras infecções;
- Rastreamento para o câncer do colo do útero associado à infecção causada pelo Papilomavírus humano – HPV;
- Aconselhamento sobre a importância da avaliação do parceiro atual, mesmo tendo quadro assintomático;

Quando a DIP apresentar quadro leve ou moderado, os tratamentos por via oral e via parenteral apresentarão eficácia equivalente. A conduta do quadro em âmbito ambulatorial ou hospitalar depende da avaliação médica. Para ajudar nessa avaliação, as seguintes situações podem indicar tratamento hospitalar: pacientes imunossuprimidos ou com diagnóstico do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), emergência cirúrgica, presença de abscesso do tubo ovariano, gestação e uso de antibioticoterapia oral sem eficácia.[4]

O uso da antibioticoterapia (tabela 1.2) deve abordar os agentes etiológicos que causam a doença inflamatória pélvica. Os fármacos devem ser de amplo espectro, sendo eficazes contra a *Neisseria gonorrhoeae, a Chlamydia trachomatis*, entre outros agentes anaeróbios, como o *Bacteroides fragilis.* Os antibióticos devem, ainda, abordar a vaginose bacteriana e algumas bactérias Gram-negativas, bactérias facultativas e alguns estreptococos.[1]

Tabela 1.2. Antibióticos utilizados no tratamento da DIP.

Conduta	Antibiótico de 1ª escolha	Antibiótico de 2ª escolha	Antibiótico de 3ª escolha
Ambulatorial	Ceftriaxona 500 mg, via IM, dose única, associado à Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido VO, 2x ao dia durante 14 dias e metronidazol 250mg, 2 comprimidos VO, 2x ao dia durante 14 dias.	Cefotaxima 500 mg, via IM, dose única e Doxiciclina 100 mg, 1 comprimido VO, 2x ao dia durante 14 dias e metronidazol 250mg, 2 comprimidos VO, 2x ao dia durante 14 dias.	
Hospitalar	Ceftriaxona 1g, via EV, 1x ao dia durante 14 dias, doxiciclina 100 mg, 1 comprimido VO, 2x ao dia por 14 dias e metronidazol 400 mg, via EV, de 12/12 h.	Clindamicina 900 mg, via EV, 8/8 h por 14 dias e gentamicina, via EV ou IM, 3-5 mg/kg, 1x ao dia por 14 dias.	Ampicilina/Sulbactam 3g, via EV, 6/6 h por 14 dias e Doxiciclina 100mg, 1 comprimido VO, 2x ao dia por 14 dias.

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2020.

O uso dos antibióticos doxiciclina e quinolonas é contraindicado no período gestacional. Sendo assim, toda paciente grávida com suspeita ou confirmação de diagnóstico de DIP deve realizar o tratamento no âmbito hospitalar e iniciar de forma rápida o uso de antibióticos EV de amplo espectro. Mulheres grávidas acometidas pela doença inflamatória pélvica correm sérios riscos de desenvolverem corioamnionite ou sofrerem um aborto, ambos causados pelo crescimento desordenado das bactérias através do trato geniturinário.[7]

Após 72 horas do início do tratamento medicamentoso, é importante reavaliar a paciente devido à possibilidade de resistência das bactérias, como é o caso da *Neisseria gonorrhoeae*. Após a alta hospitalar, o retorno para avaliação acontece após 30 dias. Deve-se levar em consideração a adesão da paciente ao tratamento, uma vez que é frequente o abandono do esquema terapêutico pela enferma. Outros fatores como a longa duração do tratamento e a periodicidade de altas doses de medicação afastam essas mulheres da continuidade do tratamento.[8]

As pacientes podem fazer a substituição da terapia parenteral pela terapia oral após 24 horas da melhora do quadro clínico. Orienta-se, ainda, que o término do tratamento deve ocorrer em 14 dias após o uso dos medicamentos orais.[2]

O tratamento será eficaz quando for observado melhora do estado geral, do quadro febril, da dor pélvica e dos exames que constatarem quadros inflamatórios (leucocitose, bastonetose, proteína C reativa e VHS). Esses exames devem ser realizados a cada 2 dias para reavaliação do quadro. Nos casos em que não ocorrer melhora ou regressão dos sinais e sintomas, a conduta é avaliar a necessidade de intervenção cirúrgica. Para que ocorra a alta, deve ser considerada a ausência de febre de, no mínimo, 2 dias. (autor 4)

O seguimento do tratamento e acompanhamento da paciente devem ser feitos em uma consulta de retorno ao ambulatório programada para a primeira semana após a alta hospitalar. A segunda consulta será programada para 30 dias após a alta hospitalar. Recomenda-se, ainda, no período de 30 dias, abstinência sexual.[1]

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença inflamatória pélvica é uma das doenças que mais acomete mulheres em idade reprodutiva e traz complicações graves e significativas. Trata-se de uma doença com clínicas sintomáticas e assintomáticas, o que acaba dificultando o diagnóstico precoce. Por conta das complicações, a investigação deve ser feita de forma minuciosa e com o objetivo de atenuá-las.[2]

Por conseguinte, ações de promoção de saúde devem ser ofertadas para as mulheres jovens, de baixa renda e que sejam sexualmente ativas, visando à conscientização e à consequente prevenção da DIP. Essas ações devem buscar também orientar sobre alimentação, exercícios e aspectos sexuais, como o uso de preservativos, não relegando outras ações de cuidados com a saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MENEZES, M. L. B.; *et al.*Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: doença inflamatória pélvica. Revista do Sistema Único de Saúde: Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2020; 30(4).

2. CHAVES, G. A. B.; *et al*.Pelvic inflamatory disease appproach: a literature review. Brasilian Journal of Health Review. Curitiba, v.7, n.10, p. 98440-98453; 2021.

3. AL-KURAN, O., AL-MEHAISEN, L., ALDURAIDI, H. *et al.* How prevalent are symptoms and risk factors of pelvic inflammatory disease in a sexually conservative population. *Reprod Health* 18; 109; 2021.

4. CARVALHO, N. S.; CARVALHO, B. F.; LINSINGEN, R., TAKIMURA, M. Doença inflamatória pélvica. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, no. 25/ Comissão Nacional Especializada em Doenças Infectocontagiosas).

5. CHAVÉRIATL, A.; FRITEL, X. Diagnosis of pelvic inflammatory disease: clinical, paraclinical, imaging and laparoscopy criteria. CNGOF and PSILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Poitiers , France, 2019.

6. CUNHA, D. C.; HALBE, H, W. Doença inflamatória pélvica.Diagn Tratamento. 2010;15(3):106-9.

7. CARVALHO, C. B.S. *et al.*Pelvic inflammatory disease: pathophysiology, diagnostic research and therapeutic management. Revista do Sistema Único de Saúde: Epidemiologia e Serviços de Saúde, v.7, n.10, p. 98440-98453, 2021;

8. AMARIZ, M. A. S. A. General approach to Pelvic Inflammatory Disease (PID): a narrative review. Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 1(2) , 2021.

9. BRUN, J. L.; Pelvic inflammatory diseases: Updated French guidelines. Journal Gynecol Obstet Hum Reprod, v. 49, 2020.

10. 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)/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 248 p.: il.

CAPÍTULO 10

HPV

Jefferson Torres Nunes

1. HISTÓRICO

A compreensão atual de pesquisas sobre o Papilomavírus humano (HPV) é resultado de uma longa história e intenso trabalho que consiste em importantes inovações e contribuições de incontáveis pesquisadores do passado e do presente. A história da pesquisa em HPV é dupla, consistindo em pesquisa virológica básica e em uma crescente conscientização sobre o HPV como uma causa significativa de doenças humanas surgidas no final dos anos 1970.[1]

As verrugas eram conhecidas desde a era grega clássica, mas a sua natureza infecciosa cutânea só passou a ser compreendida após estudos de Payne e Jadasson, em 1981 e 1896, respectivamente. Esse modo de transmissão contagioso foi confirmado também para os condilomas genitais cerca de 10 anos depois, quando Heidingsfield descreveu uma prostituta que adquirira lesões de condiloma na língua como resultado do sexo oral. Apenas alguns anos depois, a etiologia viral dessas lesões foi demonstrada por Ciuffo, que usou um filtrado celular de uma verruga comum para transferir a infecção.[1]

Atualmente, as pesquisas do HPV devem muito a um dos pioneiros no campo, dr. Harald zur Hausen, que se interessou pelo HPV no início dos anos 1970 e assim desenvolveu uma serie clássica de quatro trabalhos de 1974 a 1976, nos quais tentou detectar vírus específicos DNA em tumores humanos. Do ponto de vista clínico, um grande avanço foi feito por dois grupos de pesquisa, sem conhecimento um do outro, que descreveram células coilocitóticas em esfregaços de Papanicolau derivadas de lesões epiteliais planas, frequentemente associadas a lesões pré-câncer cervicais (displasia). Uma pesquisa foi desenvolvida por Meisels e Fortin em 1976, e outra por Purola e Savia em 1977, as quais despertaram interesse de muitos citopatologistas por essas lesões sob uma perspectiva completamente nova, ao observar que os efeitos citopáticos de um vírus como possível agente etiológico dos precursores do câncer cervical.[1]

Em 1980, Gissmann e zur Hausen isolaram e caracterizaram um novo vírus, que provou ser o agente etiológico das verrugas genitais, e designou esse novo vírus como HPV-6. Após a

caracterização do primeiro tipo de HPV genital, ocorre o isolamento de seu parente mais próximo que recebeu o rótulo de HPV-11. Um dos destaques no início dos anos 1980 também foi o isolamento e caracterização de um novo tipo de HPV relacionado ao câncer cervical, que posteriormente provou ser o tipo de HPV-16 por Dürst e seus colegas em 1983. Finalmente, por volta de 1984, HPV-18 foi isolado e caracterizado como um dos agentes etiológicos de carcinoma cervical.[1]

2.BIOLOGIA MOLECULAR

O HPV é um vírus DNA da família *Papillomaviridae* com genes que expressam proteínas precoces (early – E1 a E7) e tardias (late – L1 e L2), que compreende mais de 170 tipos identificados e é a infecção sexualmente transmissível mais comum, com evidências suficientes de seus efeitos cancerígenos em diferentes locais. São vírus pequenos de aproximadamente 55 nm, com dupla fita de DNA, com genoma circular, formado por 8.000 pares de bases e um capsídeo icosaédrico constituído de 72 capsômeros.[2]

Trata-se de um vírus epiteliotrópico, em que a infecção se restringe ao epitélio, sobretudo da região genital, produzindo processo inflamatório discreto e, portanto, suscita do organismo pouco estímulo imunológico além de atuar inibindo o sistema imune. Entretanto o sistema imune eficiente pode impedir a evolução ou curar as lesões precursoras (imunidade celular). Já a imunidade humoral, após a infecção natural, pode não prevenir novas infecções, pois os níveis de anticorpos produzidos são, geralmente, baixos e podem se negativar. A ação mantida pelos vírus, persistente por longo período (anos), pode levar às lesões precursoras e ao câncer anogenital.[3]

Alguns tipos são cutaneotrópicos (HPVs-1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 e 65) e são isolados frequentemente em verrugas cutâneas e plantares, em lesões cutâneas de pacientes com epidermodisplasia verruciforme, em lesões cutâneas de pacientes imunodeprimidos após um transplante e em alguns tumores epiteliais. Outro grupo de HPVs são mucosotrópicos (HPVs-6, 11, 13, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59, 68, 70, 26, 51, 69, 30, 53, 56, 66, 32, 42, 34, 64, 73, 54) e são identificados em lesões benignas e malignas do trato anogenital em ambos os sexos. Ocasionalmente, esses tipos virais são isolados em tecidos e lesões da cavidade oral, orofaringe, laringe e esôfago. Finalmente, outro grupo de HPVs é isolado indiferentemente em tecidos e lesões cutâneas ou mucosas (HPVs-2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62 e 72) e sua associação com lesões malignas é menos estabelecida.[4]

Apesar da alta prevalência das infecções genitais, apenas uma pequena percentagem (1%) das mulheres infectadas desenvolve câncer cervical, com o risco de progressão para câncer invasivo de 1 a 2 por 1.000 mulheres não tratadas num período acima de 24 meses. Além disso, em 70% dos casos, o vírus regride espontaneamente em um ano e em 91% dessas mulheres, em dois anos. O tempo necessário para que 50% dos casos prevalentes se tornem HPV-DNA negativos foi de 4,8 meses para os subtipos não oncogênicos e 8,1 meses para os subtipos oncogênicos.[5]

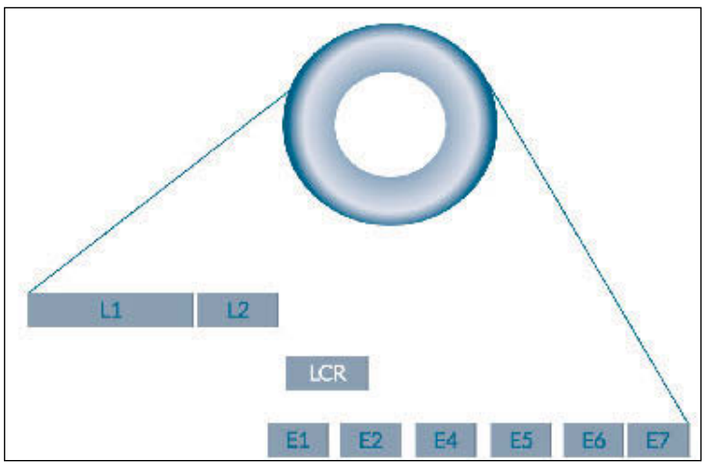


Figura 1. Representação do genoma do vírus. Fonte: Febrasgo 20196.

3. EPIDEMIOLOGIA

A população brasileira tem uma alta prevalência de infecção por HPV em comparação com mulheres com citologia normal em diferentes regiões do mundo, como América Central (13%), Norte da África (9,2%), Oeste da Europa (9%) e Sul da Ásia (7,1%). Porém a epidemiologia da infecção por HPV no Brasil pode ser impactada por variáveis relacionadas a fatores sociais e econômicos, visto ser uma país continental e que a prevalência do HPV varia de acordo com a população analisada e a situação de desenvolvimento econômico da região. Existe uma variação na prevalência do HPV entre diferentes áreas geográficas no Brasil, com prevalência aumentada no Nordeste, exceto no sítio peniano e em dados escassos das regiões geográficas Norte e Centro-Oeste, mas com muitos estudos nas regiões Sul e Sudeste, o que já era esperado, pois essas regiões são mais populosas e economicamente mais desenvolvidas do Brasil. Assim, a prevalência geral de HPV, bem como a do HPV de alto risco difere ligeiramente entre regiões do Brasil.[7]

A prevalência global da infecção é aproximadamente 12% com variação regional. No Brasil, muitos estudos evidenciam uma prevalência de HPV genital variando entre 10,4% e 72%, dependendo do sexo e localização anatômica, e uma prevalência de 6,2% de acometimento orofaríngeo [6]. Estudo recente evidenciou no Brasil maior prevalência anatômica na região do pênis com 36%, seguida pela região cervical e anal com aproximadamente 25% e depois a região oral região com 12%. Em todo o mundo, o HPV é responsável por 5,1% da carga de câncer e está presente em quase 100% dos tumores cervicais, 88% dos tumores anais e 50% dos tumores penianos.[4] Nos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, o HPV-16 é o mais comumente encontrado genótipo, enquanto a prevalência geral de HPV nessas lesões é de 26%.[7]

4. FATORES DE RISCO SIGNIFICATIVOS PARA EXPOSIÇÃO AO HPV[8]

FATORES DE RISCO
• Baixo conhecimento sobre o HPV; • Baixas taxas de vacinação contra o HPV e falta de informações sobre a vacina; • Baixo nível socioeconômico; • Relações sexuais sem preservativo; • Compartillhamento de utensílios de higiene íntima.

Fonte: Lauren, 2020.

5. INFECÇÃO E POTENCIAL ONTOGÊNICO

Durante a infecção pelo HPV, as proteínas virais fazem com que as células não parem de se dividir em resposta ao início do processo de diferenciação. Isso é necessário para que a progênie viral seja produzida. Para que a infecção pelo HPV persista, é necessário que o vírion infecte a camada basal do epitélio, o que ocorre normalmente mediante microlesões. Uma vez no núcleo, o genoma viral permanece na forma episssomal, e o promotor dos genes precoces é ativado. Nas células infectadas, o DNA viral replica-se, e, ao ocorrer a divisão celular, o genoma viral é dividido entre as células-filhas, que, ao migrarem para as camadas superiores do epitélio durante o processo de diferenciação, continuam com o ciclo celular ativo. À medida que as células infectadas diferenciam, o promotor que ativa a transcrição dos genes tardios é ativado. Isso indica o início da fase produtiva do ciclo de vida do HPV, marcada principalmente pelo aumento da amplificação do genoma do vírus.[9]

Nas camadas mais diferenciadas do epitélio, o DNA viral é empacotado em novos capsídios, e a progênie do vírus é liberada da célula à medida que o epitélio descama.[10] No epitélio escamoso, o crescimento ocorre em camadas estratificadas, onde apenas as células da camada basal são capazes de se dividir ativamente. Após deixar a camada basal, as células-filhas geradas param de se dividir e começam a se diferenciar, produzindo tipos específicos de queratina. Enquanto a diferenciação progride, a queratina acumula-se na célula, e o envelope nuclear fragmenta-se.[11]

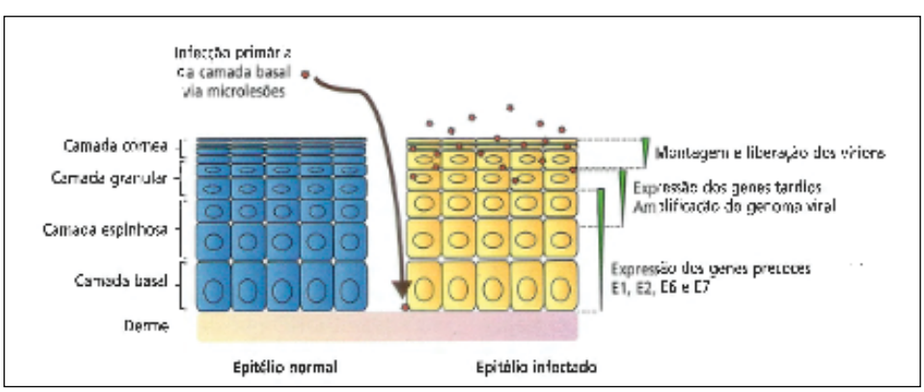


Figura 2. Ciclo de vida do HPV e infecção em epitélio escamoso.
Fonte: Consolaro, 2016.

A falha do sistema imunológico em eliminar uma infecção persistente pode induzir a transformação maligna do epitélio infectado. Contudo a transformação pode levar décadas. Em lesões pré-cancerosas, a maioria dos genomas virais persiste em forma episssomal. Contudo, em lesões de alto grau, o genoma do HPV está frequentemente integrado ao genoma do hospedeiro. A capacidade dos HPVs de alto risco de transformar células é claramente associada à atividade das oncoproteínas E6 e E7, as quais, quando expressas em conjunto, são capazes de imortalizar a maioria de células primárias.[10]

Acredita-se que a integração do genoma do HPV ao genoma da célula hospedeira favoreça a transformação maligna, já que mais da metade dos tumores do colo uterino, positivos para HPV-16, apresenta o genoma do vírus integrado, e no caso dos tumores positivos para HPV-18, a taxa de integração é ainda mais elevada.[9]

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O HPV pode infectar a pele e as membranas mucosas entre diferentes sítios anatômicos como região anogenital e cavidade oral. A transmissão viral se faz por meio do contato sexual pele a pele ou pele-mucosa, onde penetra no epitélio através de microfissuras ou no colo uterino pelas células metaplásicas e atinge as células das camadas profundas, infectando-as. Esse vírus tende a escapar da resposta imune do hospedeiro e pode permanecer latente por tempo indeterminado, ou ascender às camadas superficiais do epitélio, utilizando a maturação e diferenciação das sucessivas camadas epiteliais, ou ainda pode se propagar para as células vizinhas. Ele assume duas formas de atuação na célula: a forma episssomal, que corresponde ao mecanismo utilizado para produzir cópias virais; ou a forma integrada ao DNA do hospedeiro e, nesse caso, na presença de outros cofatores, pode ser iniciado o processo de oncogênese. Com a ação viral, surgem as lesões intraepiteliais escamosas (SIL), e estas, quando na forma de lesão de alto grau (HSIL) ou neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC 2 e 3), são consideradas as lesões precursoras "verdadeiras" do câncer do colo de útero.[12]

Os HPVs genitais podem infectar o epitélio escamoso do colo do útero, da vagina, da vulva, do pênis e da região perianal e induzir ao aparecimento de verrugas genitais e lesões intraepiteliais escamosas e ao câncer. A maioria das infecções por HPV é assintomática e autolimitada. No entanto a infecção pode apresentar-se de forma clínica diagnosticada a olho nu como condiloma genital ou verruga; e na forma subclínica a qual é diagnosticada por meio da citologia e/ou colposcopia e na forma latente em que a infecção só é demonstrada por meio de testes de biologia molecular. Em síntese, o diagnóstico do HPV é feito por meio do exame físico, da colpocitologia, da colposcopia e/ou dos testes de biologia molecular.[13]

O exame clínico é suficiente para diagnosticar condilomas anogenitais típicos (figura 1). Lesões clínicas na genitália podem apresentar-se como acuminadas (excrescências pequenas, pedunculadas, múltiplas, verrucosas e hiperqueratóticas), papilomatosas (lesão séssil, com base larga de implantação, branco-perolada, única ou múltipla) ou papulares (pequenas pápulas, de coloração branca, arredondadas e pouco elevadas). Já lesões subclínicas manifestam-se como

micropapilas (múltiplas verrugas pequenas, lisas e translúcidas), papilares (excrescências papilares, filamentosas, pequenas, róseas, translúcidas e macias) ou maculares (máculas de pequeno tamanho, pouco elevadas, lisas, múltiplas e com tendência a confluírem em grandes áreas).[14]

Figura 1. *A. Lesões condilomatosas em vários estágios de evolução clínica. B. Lesões condilomatosas em base do pênis.*

A colposcopia tem como principal utilidade selecionar o local mais adequado para a realização da biópsia, na presença de uma citologia com alterações pré-malignas ou malignas, além de avaliar a extensão e a gravidade da lesão (figura 2). Pode ser realizada entre o 8º e 12º dia do ciclo menstrual. A imagem colposcópica que se correlaciona com HPV, no colo do útero, é a presença de epitélio aceto branco tênue, superfície lisa, com borda irregular e iodo negativamente moderado ou iodo malhado com positividade parcial. Importante ressaltar que esses achados colposcópicos podem corresponder apenas à metaplasia imatura sem a presença de HPV.[15] A colposcopia da genitália externa é um método capaz de identificar a infecção subclínica e permite um completo mapeamento da extensão da doença nessa região. Contudo tem baixa especificidade na vulva devido ao fato de que a papilomatose e a acetorreação, consideradas altamente sugestivas de HPV em colo e vagina, fazem parte das características normais da vulva, podendo ser erroneamente atribuídas ao HPV.[16]

Figura 2. *Exame colposcópico.*

O laudo anatomopatológico é essencial para a definição do tratamento mais adequado das lesões cervicais. Considerando que as lesões mais graves se localizam na JEC, são de suma importância a sua localização e a retirada da lesão colposcópica mais importante. Já na genitália externa, a biópsia está indicada em qualquer lesão suspeita ou para descartar neoplasia intraepitelial vulvar ou câncer em lesão condilomatosa atípica ou que não respondem ao tratamento ou pioram. Dependendo do local a ser biopsiado, a biópsia pode ser realizada com o aparelho de alta frequência, bisturi a frio, pinças de Gaylor – Medina ou Baliu etc.[17]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stina Syrjänen, Jaana Rautava and Kari Syrjänen. HPV in Head and Neck Cancer- 30 Years of History. Springer International Publishing Switzerland 2017.

2. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:14-26.

3. Márcia Fuzaro Terra Cardial1, Cecília Maria Roteli-Martins2, Paulo Naud3, Fabíola Zoppas Fridman4. O papilomavírus humano (HPV). FEMINA 2019;47(2): 94-100.

4. Xavier Castellsagué. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical câncer. / Gynecologic Oncology 110 (2008) S4–S7.

5.Walquíria Quida Salles Pereira Primo1, Guttenberg Rodrigues Pereira Primo. Papilomavírus humano: Aspectos Clínicos. FEMINA 2019;47(12): 850-66.

6. Fernandes CE, Sá MFS. Tratado de Ginecologia FEBRASGO. 1ª ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

7. COLPANI, Verônica; FALCETTA, Frederico Soares; BIDINOTTO, Augusto Bacelo; et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Plos One, [S.L.], v. 15, n. 2, 21 fev. 2020. Public Library of Science.

8. Lauren A. Walter, MD* Elizabeth Leader, MD* James W. Galbraith. Human Papillomavirus Awareness, Vaccine Status, and Risk Factors in Female Emergency Patients. Western Journal of Emergency Medicine. Volume 21, no. 2: March 2020.

9. CHOW, L. T.; BROKER, T. R.; STEINBERG, B. M. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. APlb!S,- v. 118, p. 42~-449, ~010.

10. CHOW, L. T.; BROKER, T. R.; STEINBERG, B. M. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. APlb!S,- v. 118, p. 42~-449, ~010.

11. CONSOLARO, Márcia Edilaine Lopes; MARIA-ENGLER, Silvya Stuchi. **Citologia clínica cérvico-vaginal**: texto e atlas. São Paulo: Roca, 2016.

12. Neves NA. Vacinação de mulher: manual de orientação. São Paulo: Febrasgo; 2010. Vacina papilomavírus humano. p. 212-4.

13. Apgar SB, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopia: Princípios e Prática. Atlas e Texto. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2010. p. 538.

14. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13 ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015.

15. Figueredo MC, Melo Júnior JM, Segati KD. Prevalência de lesões precursoras para o câncer de colo do útero nas regiões do Brasil e sua relação com a cobertura do programa de rastreamento.

16. Apgar SB, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopia: Princípios e Prática. Atlas e Texto. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2010. p. 538.

17. Pereira Primo WQS, Valença JEC. Doenças do Trato Genital Inferior. São Paulo: Elsevier; 2016. p. 263.

CAPÍTULO 11

DISMENORREIA

Mayra Moreira Alameida

INTRODUÇÃO

A palavra dismenorreia deriva de um nome grego que descreve "menstruação dolorosa ou difícil."[1] Ela é conceituada como a presença de cólicas dolorosas, de origem uterina, concomitantes à menstruação[2, 3,4,5,6], e representa um dos problemas ginecológicos mais comuns nas mulheres de todas as idades e etnias.[3, 4, 5,6]

A prevalência da dismenorreia é alta,[7] com taxas que variam de 16,8% a 81% a depender da população estudada.[8,9] Entre adolescentes, observamos as maiores taxas, sendo encontrada prevalência de até 90%, em que cerca de 40% dessas cursam com dismenorreia grave.[4, 10, 11]

Os sintomas geralmente iniciam na adolescência e podem levar ao absenteísmo na escola e no trabalho, e a limitações na vida social, acadêmica e esportiva, além de se associar a impactos emocionais e psicológicos.[1, 2, 4, 5] Tais características tornam a dismenorreia a principal causa de morbilidade ginecológica em mulheres em idade reprodutiva, independentemente da idade, nacionalidade e situação econômica. Os efeitos se estendem além das mulheres individualmente, para toda a sociedade, resultando anualmente em uma perda importante de produtividade. Entretanto, por ser aceito como um aspecto normal do ciclo menstrual e, portanto, tolerado, muitas mulheres não o relatam e não procuram atendimento médico,[4, 8] o que usualmente leva a subdiagnóstico e a subtratamento.[6, 7]

Sua classificação é dada de acordo com sua fisiopatologia, sendo considerada primária quando ocorre na ausência de patologias ou doenças associadas, iniciando tipicamente entre 6 e 12 meses após a menarca e com picos de prevalência no início dos 20 anos. Já a dismenorreia secundária resulta de patologias pélvicas específicas e deve ser suspeitada em mulheres mais velhas sem histórico prévio de dismenorreia e na presença de outros sintomas, tais como menorragia, sangramento intermenstrual, dispareunia, sangramento pós-coito ou infertilidade.[2, 3, 6, 8, 9, 11]

Etiologia

Muitas teorias tentaram explicar a etiologia da dismenorreia primária. A teoria anatômica sugeria que posições uterinas anormais e anormalidades na forma ou no comprimento do colo levariam ao aumento da dor.[1] No entanto estudos mais recentes não observaram correlações positivas entre a gravidade da dismenorreia com o formato ou o comprimento do corpo uterino, comprimento do colo ou volume uterino.[12]

Atualmente, a teoria mais amplamente aceita diz respeito às anormalidades bioquímicas. Segundo essa teoria, as prostaglandinas (PGs), em especial as prostaglandinas E2 e F2alfa (PGF-2α), são os principais contribuintes para a gênese da dismenorreia.[1, 4, 6, 9, 13,14]

Prostaglandinas são substâncias intracelulares ubiquamente distribuídas que são derivadas de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, como o ácido araquidônico, um componente comum dos fosfolipídios da membrana celular. As PGs demonstraram ter uma gama de efeitos biológicos em uma ampla variedade de atividades fisiológicas e patológicas, incluindo dor, inflamação, temperatura corporal e regulação do sono.[6]

A síntese de PG é limitada pela disponibilidade de precursores de ácidos graxos livres para o ácido araquidônico, que é regulado pelo fosfato de adenosina cíclico. Por meio de adenosina fosfato cíclico, a produção de PG pode ser estimulada por substâncias como adrenalina, hormônios peptídicos e hormônios esteroides, mas também por estímulos mecânicos e trauma tecidual. O ácido araquidônico é derivado dos fosfolipídios pela enzima lisossomal fosfolipase A_2. A estabilidade da atividade lisossomal é regulada por vários fatores, um dos quais são os níveis de progesterona; altos níveis de progesterona tendem a estabilizar a atividade dos lisossomos, enquanto níveis decrescentes tendem a desestabilizar a atividade dos lisossomas.[6] Portanto, a diminuição da progesterona que acompanha a regressão do corpo lúteo na fase lútea tardia do ciclo menstrual resulta na remoção desse efeito estabilizador nos lisossomas endometriais, na liberação de fosfolipase A_2, fluxo menstrual e hidrólise de fosfolipídios da membrana celular para gerar ácido araquidônico adicional (ver figura 1). Consequentemente, a disponibilidade duradoura de ácido araquidônico, juntamente com a destruição intracelular e o trauma tecidual durante a menstruação, favorecem a produção de PGs[6]. Logo, a PG é liberada pelas células endometriais durante o início da menstruação em resposta à queda da concentração de progesterona[1,4,15]e à liberação de citocinas, tais como TNFα, IL1 e IL6.[2] Um nível mais baixo de progesterona causa a liberação de fosfatase ácida e enzimas líticas presentes nos lisossomas para o citoplasma. Essas enzimas digerem as membranas celulares, provocando a liberação de prostaglandinas.[2, 6, 15]

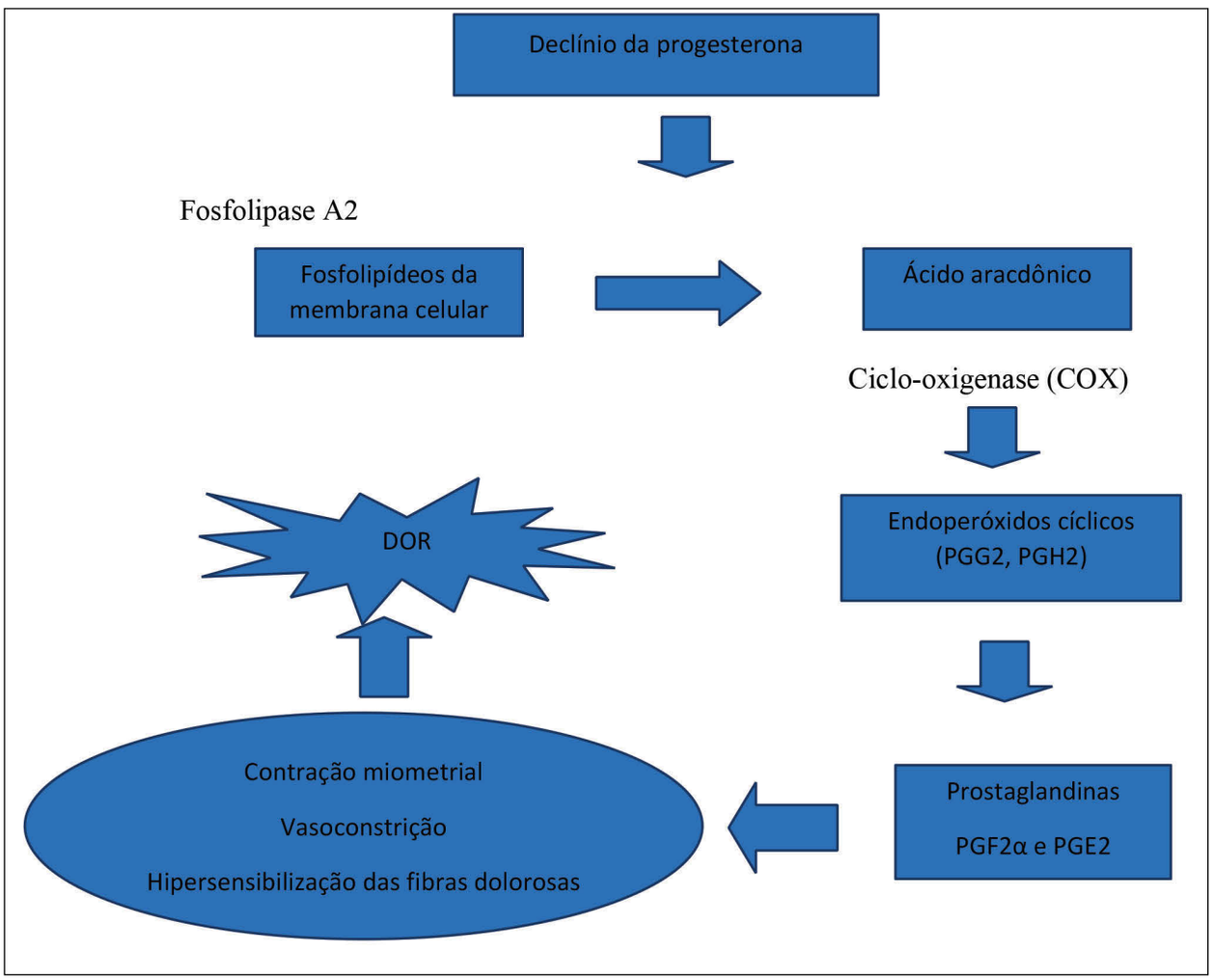
As prostaglandinas provocam estreitamento dos vasos sanguíneos que irrigam o útero, levando à isquemia e à hipóxia desse órgão, o que provoca atividade contrátil anormal do miométrio com aumento da sensibilidade das terminações nervosas, resultando em dor proporcional à quantidade de prostaglandinas liberadas após o processo de descamação endometrial.[1, 2, 4, 6, 8, 9, 14, 15, 16]

Além da ação das prostaglandinas, a vasopressina também tem sido relacionada à dismenorreia primária, uma vez que também aumenta a contratilidade uterina e pode causar dor isquêmica devido aos seus efeitos vasoconstritores[1, 2, 6, 13]

Em relação à concentração sérica de ocitocina, um estudo mostrou que mulheres com história de dismenorreia apresentam menores concentrações de ocitocina durante a menstruação quando comparadas a controles saudáveis.[17] Todavia mais estudos são aguardados para embasar tal evidência.

Quanto à dismenorreia secundária, existem diversas patologias que a provocam, entre elas, tendometriose, adenomiose, pólipos endometriais, doença inflamatória pélvica, miomas e até mesmo o uso de dispositivo anticoncepcional intrauterino.[1] Cada uma dessas patologias apresenta processos patogênicos próprios.

Figura 1.



Sangramento menstrual intenso e sangramento menstrual de maior duração estão frequentemente associados à dismenorreia. O início precoce da dor está associado a uma dor mais intensa, e uma história familiar de dismenorreia está associada a uma prevalência significativamente maior de dismenorreia.[4, 6, 8, 13, 14]

Fatores de risco comportamentais têm sido estudados na dismenorreia devido à possibilidade de intervenção. Alguns estudos observacionais encontraram relação entre tabagismo e dismenorreia.[6, 8, 13, 14, 18]

Em mulheres de 14 a 20 anos, a tentativa de perda de peso também foi associada ao incremento na dor menstrual, independente do Índice de Massa Corpórea. No entanto, as evidências de associação de sobrepeso com dismenorreia são inconsistentes. Outros comportamentos, como prática de atividade física e consumo de bebidas alcoólicas, não têm mostrado associação consistente com dismenorreia.[8, 13]

Problemas de saúde mental são outros fatores de risco potencialmente modificáveis. Depressão e ansiedade têm sido associadas com a dor menstrual.[13]

Outro fator de risco para dismenorreia inclui a nuliparidade.[8, 13,14] Apesar de se ter especulado que a laqueadura tubária poderia ser um fator de risco para dismenorreia, um estudo transversal não encontrou correlação entre a intensidade da dor menstrual entre mulheres com ou sem laqueadura tubária.[13]

A gravidez foi considerada um fator de grande influência para redução da dismenorreia.[4] Contudo estudos mais recentes falharam em tentar mostrar melhora da dismenorreia após o parto.[19] O aumento da idade também está associado à dismenorreia menos grave, embora um estudo longitudinal tenha constatado que a proporção de mulheres com dismenorreia moderada a grave permaneceu constante com o aumento da idade.[4]

A tabela 1 lista os fatores de risco para dismenorreia.

Tabela1. Fatores de risco para dismenorreia.

Fator de Risco	Odds Ratio
Menstruação intensa	4.7
Sintomas pré-menstruais	2.4
Ciclos menstruais irregulares	2.0
Idade menor de 30 anos	1.9
Suspeita clínica de Doença Inflamatória Pélvica	1.6
Abuso sexual	1.6
Menarca antes de 12 anos	1.5
Esterilização	1.4
Baixo IMC	1.4

Fonte: Osayande A, Mehulic S.

Diagnóstico Clínico

Uma história clínica abrangente, associada a um exame físico adequado, é importante para estabelecer o diagnóstico.[1, 4, 14]

História da localização da dor, tempo de início, tipo de dor, irradiações, duração, fatores precipitantes ou atenuantes, bem como relação com o início da menstruação, juntamente com a presença de sintomas associados, podem ser úteis para estabelecer o diagnóstico.[1, 14, 16]

O sintoma característico da dismenorreia primária constitui dor aguda e intermitente em abdômen inferior ou região pélvica, com ou sem a presença de irradiação para dorso e membros inferiores, com início entre 6 a 12 meses após a menarca. A dor tipicamente dura entre 8 e 72 horas, usualmente começa no início da menstruação e atinge o pico com o fluxo sanguíneo máximo. Sintomas associados como dor lombar baixa, diarreia, constipação ou ambos, distensão abdominal, náuseas, vômitos, fadiga, irritabilidade e cefaleia, podem estar presentes.[1, 3, 4, 8]

Para a dismenorreia primária, o exame físico geralmente é normal.[1,4] O exame pélvico é necessário em casos de mulheres que já iniciaram atividade sexual, quando houver suspeita de dismenorreia secundária ou havendo falha na resposta ao tratamento.[1, 7]

Alguns achados podem indicar dismenorreia secundária, tais como: dismenorreia em idade avançada, secreção vaginal com odor fétido, disúria, dispareunia, disquezia, infertilidade, massas anexiais, nodularidade e sensibilidade ao toque vaginal, sangramento anormal ou aumento de volume uterino.[1]

Diagnóstico Laboratorial / Diagnóstico Imagem

O diagnóstico da dismenorreia primária é baseado na história clínica e exame físico.

A ultrassonografia transvaginal tem pouco valor na avaliação da dismenorreia primária, mas deve ser realizada nos casos de suspeita de dismenorreia secundária[1] ou quando há falha do tratamento inicial.[16] Outros exames úteis são βHCG, citologia cervical, hemograma, VHS, sumário de urina, entre outros. A ressonância nuclear magnética deve ser considerada como segunda opção diagnóstica em casos suspeitos de torção anexial, endometriose pélvica profunda ou adenomiose, em que a ultrassonografia transvaginal não se mostrou elucidativa. A laparoscopia pode ser indicada nos casos em que a etiologia permanece incerta mesmo após uma completa avaliação não invasiva.[3]

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da dismenorreia primária é extenso e engloba condições ginecológicas e não ginecológicas:

Condições ginecológicas: endometriose, obstrução do trato reprodutivo (hímen imperfurado, septo vaginal transverso, agenesia vaginal, útero didelfo com hemivagina obstruída, estenose cervical), cistos anexiais funcionais e não funcionais, torção anexial, adenomiose, doença

inflamatória pélvica, infecções sexualmente transmissíveis, pólipos endometriais, Síndrome de Asherman, gravidez ectópica, dor pélvica crônica e dismenorreia membranosa.[1]

Condições não ginecológicas: síndrome do intestino irritável, infecções do trato urinário, cistite intersticial e causas musculoesqueléticas.[1]

A história familiar pode ser útil no diagnóstico diferencial entre dismenorreia primária e secundária, pois pacientes com história familiar de 1° grau positiva para endometriose são mais suscetíveis a se tornarem portadoras de dismenorreia secundária. Cerca de 10% das mulheres jovens e adolescentes têm dismenorreia secundária, e a causa mais comum é endometriose. Mudanças no tempo e intensidade da dor ou a presença de dispareunia podem ainda sugerir endometriose. Já a presença de anormalidades do fluxo menstrual pode estar associada à adenomiose ou a leiomiomas. A história de infecções sexualmente transmissíveis prévias ou corrimento vaginal associado à dispareunia faz-se suspeitar de Doença Inflamatória Pélvica.[3]

Tratamento

O objetivo do tratamento da dismenorreia primária é o alívio da dor.[4] As terapias medicamentosas e a medicina complementar são frequentemente utilizadas para tratar a dismenorreia. De acordo com a literatura, os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e contraceptivos orais (CO) estão entre os medicamentos mais usados.[12] A terapia empírica pode ser iniciada com base em uma história típica de menstruação dolorosa e um exame físico negativo.[13]

A tabela 2 lista as terapias para dismenorreia e o Grau de Recomendação e a Força de Evidência Científica:

A) Anti-inflamatórios não esteroides

São geralmente a terapia de primeira linha para a dismenorreia primária e devem ser tentados por pelo menos três períodos menstruais.[2, 4, 11, 13, 16] São muito eficazes no tratamento da dismenorreia em comparação com placebo ou outras terapias.[1, 11]

São drogas que atuam bloqueando a produção de prostaglandinas por meio da inibição da ciclooxigenase, enzima responsável pela formação das prostaglandinas.[9, 11, 13]

Os AINEs comuns (aspirina, naproxeno e ibuprofeno) são muito eficazes para reduzir a dor menstrual.[4,7] Eles tornam as cólicas menstruais menos intensas e podem prevenir outros sintomas como náuseas e diarreia. Também reduzem a dor moderada a severa em mulheres com dismenorreia primária.[4] Não foi observada a superioridade de um AINE sobre outro em relação à melhora da dor, sendo que, a aspirina mostrou ter baixa eficácia.[2, 7, 11]

Entretanto há evidências que cerca de 20% das pacientes com dismenorreia não respondem ao tratamento com AINE.[1] Além disso, seu uso em longo prazo foi associado a efeitos colaterais, como dor de cabeça, tontura, sonolência, perda de apetite, náuseas, vômitos, sangramento gastrointestinal, aumento da asma aguda, disúria e acne.[9, 11, 12] AINEs seletivos para COX-2 também foram considerados eficazes no controle da dor[11, 13] e podem ser utilizados para reduzir esses efeitos colaterais, mas seus efeitos cardiovasculares devem ser considerados na indicação desse tratamento.[4, 11, 16]

Tabela 2. Tratamentos para dismenorreia.

Intervenção	Força de recomendação
Efetivos	
AINE	A
Provavelmente efetivos	
Danazol	B
Contraceptivos orais contínuo	B
Histerectomia	B
Leuprolida	B
Acetato de medroxiprogesterona de depósito	B
Possivelmente efetivos	
Acupuntura	B
Inibidores de Cox-2	B
Suplemento de óleo de peixe	B
Sistema intrauterino de levonorgestrel	B
Dieta vegetariana pobre em gorduras	B
Contraceptivos orais (uso vaginal)	B
Contraceptivos orais (uso oral)	B
Suplementação com tiamina	B
Toki-shakuyaku-san (erva japonesa)	B
Calor tópico	B
Estimulação elétrica nervosa transcutânea	B
Suplementação de vitamina E	B
Efetividade incerta	
Intervenções comportamentais incluindo exercícios físicos	C
Nifedipina	C
Interrupção cirúrgica de nervos pélvicos	C
Terbutalina	C
Inefetivos	
Manipulação espinhal	B

A: Estudos de intervenção ou observacionais de maior consistência.

B: Estudos de intervenção ou observacionais de menor consistência ou qualidade limitada.

C: Consensos, opinião, série de casos.

Fonte: French, L.

B) Contraceptivos orais combinados

São utilizados em caso de falha dos AINE como terapia única ou em casos de desejo de contracepção. Dados de estudos observacionais mostram seu efeito benéfico no tratamento da dismenorreia.[2, 7, 13, 15, 20]

Atuam suprimindo a ovulação e impedindo proliferação endometrial[4] e criam um ambiente endócrino que imita os estágios iniciais da fase proliferativa do ciclo menstrual, em que a concentração de prostaglandina estão em seus níveis mais baixos.[9, 12]

Trazem alívio quase imediato dos sintomas associados à menstruação: menstruação intensa, menstruação dolorosa e sangramento irregular. A eficácia da terapia hormonal no tratamento da dismenorreia independe da via de administração (oral, transdérmica, intravaginal ou intrauterina).[4]

O uso de COC de forma contínua, estendida ou flexível também pode ser considerado para o tratamento da dismenorreia primária, com duas vantagens principais: a redução dos distúrbios menstruais associados e a melhora no alívio da dor na mulher.[4, 20]

Tabela 3. Anti-inflamatórios não esteroides comumente usados na dismenorreia.

Medicamento	Dosagem
Diclofenaco sódico	50 mg a 100 mg, em 2 a 3 tomadas diárias. Dose máxima 200 mg/dia.
Diclofenaco potássico	50 mg, 3 vezes ao dia.
Ibuprofeno	600 mg, 2 a 3 vezes ao dia.
Ácido mefenâmico	500 mg, 3 vezes ao dia.
Naproxeno	250 mg, 1 a 2 vezes ao dia.
Piroxicam	40 mg/dia, nos 2 primeiros dias, depois reduzir para 20 mg/dia.

C) Progestágenos

O tratamento apenas com progestágenos hormonais produz um benefício na dor menstrual por causar atrofia endometrial. Vários anticoncepcionais reversíveis de ação prolongada com progestágeno foram considerados tratamentos eficazes para a dismenorreia primária, incluindo 52 mg (20 µg / dia) de sistema intrauterino de liberação de levonorgestrel, implante subdérmico de liberação de etonogestrel e medroxiprogesterona de depósito.[2, 4]

A escolha entre o uso de COCs e progesterona oral deve ser orientada pelo alívio da dor da paciente, a tolerância de possíveis efeitos adversos especialmente ligados à frequência de sangramento de escape e ganho de peso, e o risco basal do paciente de tromboembolismo venoso.[4]

D) Outros tratamentos farmacológicos

Algumas medicações com potencial de induzirem o relaxamento uterino têm sido estudadas para tratamento da dismenorreia. Os primeiros estudos usando nifedipina e terbutalina intravenosa mostraram-se promissores, porém novos estudos são necessários para recomendá-los para tratamento da dismenorreia.[2,13] A hioscina butil bromida, também conhecida como butilbrometo de escopolamina, é uma medicação antiespasmódica usada globalmente para tratamento de dores abdominais, incluindo dor menstrual, embora não indicada pelo FDA para tratamento da dismenorreia[15] por apresentar eficácia limitada.

O tratamento de supressão menstrual com danazol ou leuprolida apresenta efeitos colaterais importantes. Ainda assim, podem ser considerados, em raros casos, em que há refratariedade aos demais tratamentos.[13]

E) Tratamento não farmacológico

Um estilo de vida ativo e uma dieta balanceada rica em vitaminas e minerais são geralmente recomendados para resultados melhores de saúde e são úteis para reduzir a intensidade da dismenorreia,[1] apesar de poucos estudos terem sido realizados sobre o tema.[13]

Um estudo mostrou redução da duração e da intensidade da dismenorreia em consumidores da dieta vegetariana pobre em gorduras,[13] no entanto, mais estudos sobre o tema são necessários.

Diferentes tipos de exercícios também podem ajudar a reduzir a intensidade da dismenorreia. Todavia, não há evidências claras sobre qual atividade ou duração do exercício seriam mais eficazes para melhora da dismenorreia,[1, 13, 21] porém o exercício moderado é recomendável, especialmente em mulheres obesas.[1, 7, 16]

O calor é eficaz em comparação aos AINEs e parece ser a opção preferida de terapia fácil por muitos pacientes, sem efeitos colaterais. Ainda assim, estudos de alta qualidade são necessários.[1, 7, 21, 22]

Terapias alternativas, como uso de suplementos alimentares, terapia à base de plantas e medicina chinesa, são usadas para alívio da dismenorreia.[1] A suplementação de tiamina na dose de 100 mg/dia mostrou-se efetiva no tratamento da dismenorreia em um estudo duplo-cego que incluiu pacientes com sintomas moderados a severos, assim como a administração de vitamina E na dose de 2500 UI/dia, durante 5 dias, iniciando 2 dias antes da menstruação, foi mais eficaz que o placebo no controle da dismenorreia.[11, 23] Entretanto, além de elas não serem regulamentadas pelo FDA para tal uso, não há evidências suficientes para recomendar o uso de qualquer uma delas.[1, 13, 16]

Quanto à acupuntura, sua eficácia é apoiada por alguns estudos que carecem de comparações ativas e de técnicas metodológicas sólidas.[1, 2, 13, 16, 24]

F) Tratamento cirúrgico

Em casos selecionados de mulheres com dismenorreia severa e refratária, a abordagem cirúrgica pode ser considerada. A dismenorreia refratária é uma indicação aceita de histerectomia.[7, 13] A ablação neural laparoscópica do ligamento uterossacral (LUNA) e a neurectomia pré-sacra também têm sido usadas em casos refratários, mas com evidências científicas insuficientes para recomendá-las.[7,13, 15]

PROGNÓSTICO

Apesar dos impactos pessoais e de saúde pública provocados pela dismenorreia primária, após lançar mão das opções de tratamento existentes, seu prognóstico é bom. A dismenorreia leve a moderada geralmente responde bem aos AINEs, enquanto que a dismenorreia grave pode necessitar de doses mais altas da medicação ou associação com outras opções de tratamento.

No caso de dismenorreia persistente, as causas secundárias de dismenorreia devem ser investigadas, e seu prognóstico dependerá do tipo, da localização e da gravidade da causa.

COMPLICAÇÕES

As complicações da dismenorreia primária decorrem da intensidade da dor que afeta o bem-estar da mulher e suas atividades diárias. Como a dismenorreia primária não está ligada a nenhuma patologia ou doença, não há complicações conhecidas. Em contraste, a complicação da dismenorreia secundária varia dependendo da etiologia. As complicações podem incluir infertilidade, prolapso de órgãos pélvicos, sangramento intenso e anemia.[1]

Alguns pesquisadores especulam que a dismenorreia não tratada pode aumentar o risco de desenvolver dor pélvica crônica e suas comorbidades associadas, e que o diagnóstico e tratamentos precoces da dismenorreia poderiam prevenir o desenvolvimento da dor pélvica crônica em mulheres.[14, 20]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nagy H, Khan MAB. StatPearls [Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearlsPublishing; 2021 Jan.

2. Barcikowska Z et al. Inflammatory markers in dysmenorrheaandtherapeuticoptions. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17.

3. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and Initial Management of Dysmenorrhea. American Family Physician. 2014; 89 (5): 341-346.

4. Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F et al. Dysmenorrheaandrelateddisorders. F1000Res. 2017; 6: 1645.

5. Ishikura I, Hachul H, Pires GN, Tufik S, Andersen ML The impactofdysmenorrheaonsleepandtheconsequences for adolecent academic performance. J ClinSleep Med. 2020: 16(3): 467-468.

6. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Whatweknowaboutprimarydysmenorrheatoday: a critical review. Hum Reprod Update. 2015;21(06):762-778. Doi: 10.1093/humupd/dmv039
» https://doi.org/10.1093/humupd/dmv039

7. Burnett M, Lemyre M. No. 345-primarydysmenorrhea consensus guideline. J ObstetGynaecol Can. 2017;39(07):585-595. Doi: 10.1016/j.jogc.2016.12.023
» https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.12.023

8. Fernandez-Martinez E, Onleva-Zafra MD, Parra-Fernandez ML. Lifestyleandprevalenceofdysmenorrheaamong Spanish femaleuniversitystudents. PloS ONE; 13 (8): e0201894.

9. Sharghi et al. An update andsystematic review onthetreatmentofprimarydysmenorrhea. JBRA AssistedReproduction. 2019; 23 (1): 51-57.

10. Agarwal AK, Agarwal A. A studyofdysmenorrheaduringmenstruation in adolescent girls. Indian J Community Med. 2010 Jan;35(1):159-64.

11. Feng X, Wang X. Comparisonoftheefficacyandsafetyof non-steroidalanti-inflammatorydrugs for patientswithprimarydysmenorrhea: a network meta-analysis. Molecular Pain. 2018; 14: 1-14.

12. Senturk S. Relation between uterine morphology and severity of primary dysmenorrhea. Turk J ObstetGynecol. 2020; 17 (2): 84-89.

13. French L. Dysmenorrhea. American Family Physician. 2005; 71 (2):285-291.

14. Guimarães I, Póvoa AM. Primarydysmenorroea: assessment andtreatment. Ver BrasGinecol Obstet. 2020; 42 (8): 501-507.

15. Oladosu, FA et al. NSAID resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, andtreatment. Am J ObstetGynecol. 2018; 218 (4):390-400.

16. Sachedina A, Todd N. Dysmenorrhea, EndometriosisandChronicPelvicPain in adolescentes. J Clin Res PediatrEndocrinol. 2019; 12 (1): 7-17.

17. Oladosu F et al. Lowserumoxytocinconcentration are associatedwithpainfulmenstruation. ReprodSci. 2020; 27 (2): 668-674.

18. Qin L-L, Hu Z, Kaminga AC, Luo B-A, Xu H-L, Feng X-L, et al. (2020) Associationbetweencigarette smoking andtheriskofdysmenorrhea: A meta-analysisofobservationalstudies. PLoS ONE 15(4): e0231201. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231201

19. Righarts A, Osborne L, Connor J, Gillettt W. The prevalenceandpotentialdeterminantsofdysmenorrhoeaandotherpelvicpain in women: a prospectivestudy. BJOG. 2018; 125 (12): 1532-1539.

20. Damm T et al. Continuous vs. Cycliccombined hormonal contraceptives for treatmentofdysmenorrhea: a systematic review. Contraception. 2019; 100002.

21. Armour M et al. The effectivenessof self-careandlifestyleinterventions in primarydysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. BMC ComplementAltern Med. 2019; 19 (1): 22.

22. Jo J, Lee SH. Heat therapy for primarydysmenorrhea: A systematic review and meta-analysisof its effectsonpainreliefandqualityoflife. Sci Rep. 2018; 8 (1): 16252.

23. Naz MSG et al. The effectof micronutrientes onpain management ofprimarydysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. J CaringSci. 2020; 9 (1): 47-56.

24. Xu Y et al. Effectsofacupoint-stimulation for thetreatmentofprimarydysmenorrhoeacomparedwithNSAIDs: a systematic review and meta-analysisof 19 RCTs. BMC ComplementAltern Med. 2017; 17 (1): 436.

CAPÍTULO 12

SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL

Pedro Vitor Lopes Costa

1. INTRODUÇÃO

As Desordens Pré-menstruais (DPM) incluem a Síndrome Pré-Menstrual (SPM) e o Transtorno Disfórico Pré-menstrual (TDPM), e consistem em um conjunto de sintomas somáticos e psicológicos que se manifestam na fase lútea do ciclo menstrual, afetando a qualidade de vida da paciente e se cessam logo após a menstruação.[1] Os sintomas podem ocorrem em qualquer período entre a menarca e a menopausa.[2] O prejuízo causado por essa entidade pode ser alta, podendo levar a alta taxas de absenteísmo, despesas médicas elevadas e baixa qualidade de vida.[3]

2. EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 80% das mulheres relatam pelo menos um sintoma físico ou psíquico durante a fase lútea do ciclo menstrual, contudo a maioria não refere um impacto significativo na qualidade de vida.[1] Cerca de 20% a 30% das mulheres são afetadas por sintomas moderados ou severos, e 3% a 8% preenchem os critérios para o diagnóstico de TDPM.[4]

A prevalência de DPM apresenta similaridade global e não está associada com a idade, nível cultural ou status empregatício. Mulheres que ganham peso ou passam por um evento estressante no ano anterior tiveram mais probabilidade de serem diagnosticadas com DPM. Aproximadamente 10% das mulheres apresentam sintomas pré-menstruais severos a ponto de procurarem ajuda médica e requererem tratamento.[4]

3. ETIOLOGIA

A etiologia das desordens pré-menstruais permanece ainda incerta, embora a observação clínica e vários estudos mostrem que o eixo hipotálamo-hipofisário e as alterações cíclicas nos níveis de estrogênio e progesterona sejam o gatilho para a manifestação dos sintomas.[5] Essa premissa é corroborada pelo fato de que mulheres na pós-menopausa que tinham previamente o diagnóstico de SPM apresentavam recorrência dos sintomas físicos e psíquicos quando recebiam terapia cíclica com progesterona, além de que a supressão de estrogênio com drogas análogas ao Hormônio de Liberação das Gonadotrofinas (GnRH) mostram significantes melhoras dos sintomas da SPM/TDPM.[6,7]

Mudanças do humor podem ser atribuídas aos efeitos que o estrogênio e a progesterona podem ter sobre os sistemas da serotonina, ácido gama-amino-butírico e dopamina. Estrogênio e progesterona podem também alterar o sistema angiotensina-aldosterona, o que poderia explicar a retenção hídrica e edema que ocorrem durante a fase lútea.[8]

Estudos mostram que mulheres com diagnóstico de SPM não possuem níveis mais altos de estrogênio e progesterona que a população geral, mas explicações de como algumas mulheres são mais sensíveis às flutuações desses hormônios sexuais ainda são escassas.[9] Gêmeos monozigóticos sugerem um possível componente genético para a síndrome, contudo nenhum gene específico foi identificado até o momento.[10]

4. DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico preciso de SPM/TDPM, é necessária uma avaliação da história clínica, exame físico e análise prospectiva dos sintomas. Estabelecer o período de aparecimento dos sintomas é essencial na avaliação da SPM e do TDPM. Os sintomas devem ocorrer durante a fase lútea e se resolver brevemente após o início da menstruação.[11]

Outras condições, como depressão e ansiedade, podem piorar durante a fase lútea, mas essas podem ser distinguidas da SPM porque persistem por todo o ciclo menstrual. Patologias físicas como enxaqueca, anemias, endometriose, dor pélvica crônica, doenças reumatológicas, síndrome do intestino irritável, cistite intersticial, dismenorreia primaria e secundaria e hipotireoidismo, além de doenças psiquiátricas como depressão, transtorno de ansiedade generalizada, distimia e desordens afetivas podem produzir sintomas similares à SPM e ao TDPM e devem também ser consideradas no diagnostico diferencial. Testes diagnósticos laboratoriais ou de imagem devem ser direcionados para descartar outras patologias.[3,11]

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia definiu a SPM como uma condição em que a mulher experimenta pelo menos um dos sintomas afetivos e um sintoma somático que cause prejuízo no desempenho social, acadêmico ou no trabalho. Esses sintomas devem ser cíclicos, iniciar após a ovulação e se revolver brevemente após o início da menstruação (tabela 1).[12]

Tabela 1. Critérios Diagnósticos para Síndrome Pré-Menstrual.

Sintomas afetivos	Sintomas somáticos
Explosões de raiva	Distensão abdominal
Ansiedade	Edema ou dor mamária
Confusão mental	Cefaleia
Depressão	Dor muscular ou articular
Irritabilidade	Edema de extremidades
Isolamento social	Ganho de peso

- Síndrome Pré-Menstrual pode ser diagnosticada se a paciente relatar pelo menos um dos sintomas afetivos e um sintoma somático durante os 5 dias antes da menstruação em 3 ciclos menstruais prévios;
- Esses sintomas devem sofrer alívio dentro de quatro dias do início da menstruação, sem recorrência até pelo menos o 13º dia do ciclo e devem estar presente na ausência de qualquer terapia farmacológica, ingestão hormonal, uso de álcool ou drogas;
- Os sintomas devem ser relatados durante 2 ciclos prospectivos;
- A paciente deve apresentar visível disfunção no desempenho social, acadêmico ou no trabalho.

Fonte: Adaptado de American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual. 4th ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2014:608.[11]

Para diagnóstico de TDPM, a paciente deve ter pelo menos 5 dos 11 sintomas listados na tabela 2, na semana antes da menstruação, e esses sintomas devem melhorar dentro de 5 dias após o início da menstruação.[1]

Tabela 2. Critérios Diagnósticos para Transtorno Disfórico Pré-Menstrual.

A. Na maioria dos ciclos menstruais, pelo menos 5 sintomas devem estar presentes na semana antes da menstruação, melhora em poucos dias após o início da menstruação e torna-se mínimo ou ausente na semana após a menstruação.
B. Um (ou mais) dos seguintes sintomas devem estar presentes: 1) Marcante labilidade afetiva; 2) Marcante irritabilidade ou raiva, ou aumento dos conflitos interpessoais; 3) Marcante humor depressivo, sentimento de infelicidade ou de autodepreciação; 4) Marcante ansiedade, tensão e/ou sentimento de exaustão.
C. Um (ou mais) dos seguintes sintomas devem estar adicionalmente presentes, perfazendo pelo menos 5 sintomas quando combinados com os critérios B: 1) Redução do interesse em atividades habituais; 2) Dificuldade de concentração; 3) Letargia, fadiga ou marcante falta de energia; 4) Marcante mudança no apetite, fome excessiva ou desejo por alimentos específicos; 5) Insônia ou sonolência; 6) Sensação de estar sobrecarregada ou fora de controle; 7) Sintomas físicos, tais como dor ou edema mamário, dor articular ou muscular, sensação de distensão ou ganho de peso.
D. Os sintomas estão associados a sofrimento clinicamente significativo ou interferência no trabalho, escola, atividades sociais ou relacionamentos.
E. O distúrbio não é meramente uma exacerbação dos sintomas de outro transtorno, como transtorno depressivo maior, transtorno de pânico, transtorno depressivo persistente (distimia) ou um transtorno de personalidade (embora possa ocorrer simultaneamente com qualquer um desses).
F. O critério A deve ser confirmado por avaliações diárias prospectivas durante pelo menos dois ciclos sintomáticos (Obs.: o diagnóstico pode ser feito provisoriamente antes dessa confirmação).
G. Os sintomas não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo: droga, medicamento, outro tratamento) ou outra condição médica (por exemplo, hipertireoidismo).

Fonte: Adaptado de American PsychiatricAssociation. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American PsychiatricAssociation; 2013:171-172.[1]

Questionários prospectivos são os mais acurados meios para o diagnóstico de SPM e TDPM, uma vez que as pacientes superestimam a natureza cíclica dos sintomas, quando de fato eles são erráticos ou simplesmente exacerbados durante a fase lútea.[13] O *Daily Record of Severity of Problems* (DRSP) é uma ferramenta validada e disponível que pode ser usada para o diagnóstico de SPM e TDPM (Anexo A). Trata-se de um registro diário dos sintomas que se correlacionam com os critérios diagnósticos para SPM e TDPM. As pacientes avaliam seus sintomas por pelo menos dois ciclos menstruais, o que requer um investimento significativo de tempo e esforço, contudo a administração do DRSP no primeiro dia da menstruação pode ser um aceitável meio para rastreio das desordens pré-menstruais. Quando o valor de corte fica abaixo de 50, outro diagnóstico que não seja SPM deve ser considerado.[14,15]

5. TRATAMENTO

O tratamento tem por objetivo o alívio dos sintomas físicos e psiquiátricos, e incluem mudanças no estilo de vida, além de medicamentos que visam modular a atividade hormonal do corpo por meio da supressão da ovulação, enquanto outros afetam a concentração de neurotransmissores, tais como a serotonina, noradrenalina ou dopamina no Sistema Nervoso Central. Agentes complementares ou alternativos com variados mecanismos de ação também são utilizados no tratamento da SPM e do TDPM.[3,11]

5.1. MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

Mudanças no estilo de vida podem melhorar alguns sintomas que afetam as mulheres com SPM, contudo eles são geralmente insuficientes para paciente com sintomas severos. Exercícios físicos devem ser estimulados em pacientes com SPM e TDPM, uma vez que, na população geral, os exercícios se mostram eficazes no alívio de sintomas psicológicos como depressão, fadiga, distensão e constipação, sintomas esses também encontrados na SPM e no TDPM. Entretanto a literatura é pobre em estudos de qualidade que suportem essa recomendação. Mudanças na dieta são frequentemente recomendadas, como redução na ingesta de álcool, cafeína e açúcares, enquanto o aumento na ingesta de carboidratos complexos durante a fase lútea pode reduzir os sintomas de SPM e do TDPM.[11,16]

Tabela 3. Tratamento para Síndrome Pré-Menstrual e Transtorno Disfórico Pré-Menstrual.

1) Antidepressivos	**Linha de tratamento**
• Fluoxetina 20 mg/dia contínuo ou intermitente	Primeira
• Sertralina 50 mg a 150 mg/dia contínuo ou intermitente	Primeira
• Paroxetina 12,5 mg a 25 mg /dia contínuo ou intermitente	Primeira
• Citalopram 5 mg a 20 mg/dia contínuo ou intermitente	Primeira
• Escitalopram 10 mg a 20 mg/dia contínuo ou intermitente	Primeira
• Venlafaxina 75 mg/dia contínuo	Primeira
2) Supressores da ovulação	
• Etinilestradiol 20 ug/ Drospirenona 3 mg	Primeira
• Análogos de GnRH	Terceira
• Danazol 200 mg a 400 mg/dia	Terceira
3) Outros tratamentos	
• Alprazolam 0,25 mg 2x/dia na fase lútea	Segunda
• Espironolactona para edema/ retenção	Segunda
• Cálcio 600 mg 2x/dia	Segunda
• Vitamina B6 50 mg - 100 mg/dia	Quarta
• Terapia cognitiva comportamental	Terceira

Fonte: Adaptado de Lanza diScalea T, Pearlstein T. PremenstrualDysphoricDisorder. Med Clin North Am. 2019 Jul;103(4):613-628 e Appleton SM. Premenstrual Syndrome: Evidence-based Evaluation and Treatment. ClinObstetGynecol. 2018 Mar;61(1):52-61.[5,11]

5.2. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS): são tratamentos de primeira linha para os sintomas severos da SPM e do TDPM. Embora sejam considerados medicações psiquiátricas, quando usados para tratamento da SPM, melhoram os sintomas físicos e psíquicos em muitos pacientes. Os médicos devem individualizar a terapia baseada na tolerância dos pacientes e na resposta a cada medicação.[17]

Sertralina, paroxetina, fluoxetina, citalopram e escitalopram podem ser usados no tratamento dos sintomas psíquicos da SPM e do TDPM, e têm mostrado aliviar alguns dos sintomas físicos. Uma revisão da Cochrane 2013 analisou 31 *trials* clínicos randomizados comparando os ISRS com placebo para alívio dos sintomas de SPM. Cada um dos cinco ISRS estudados tinha benefício estatisticamente significante nos sintomas relatados pelas pacientes quando tomados continuamente ou somente durante a fase lútea, contudo mais estudos comparando o uso contínuo ou só na fase lútea são necessários. Efeitos adversos incluem náuseas, astenia, fadiga e disfunção sexual. Todas as doses dos ISRS se mostraram efetivas para sintomas psiquiátricos e devem ser titulados pela tolerabilidade das pacientes. Altas doses são necessárias para alívio dos sintomas físicos. A bupropiona não se mostrou eficaz no alívio dos sintomas de SPM e TDPM.[17]

Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN): tais como a venlafaxina, têm sido usados *off-label* para o tratamento de TDPM em mulheres com sintomas predominantemente psicológicos. O efeito é alcançado após um período relativamente curto de tempo, 3 ou 4 semanas, e sustentado durante todos os ciclos menstruais subsequentes.[18]

Quetiapina: esse antipsicótico tem sido estudado com um tratamento adjuvante com um ISRS ou ISRSN em pacientes com SPM e TDPM. O objetivo foi melhorar o humor na fase lútea em mulheres que não responderam à terapia com SSRI ou SNRI. Em um pequeno estudo, 20 mulheres foram iniciadas com 25 mg de quetiapina e seguidas por 3 ciclos menstruais, sendo observado que a labilidade de humor na fase lútea, ansiedade e irritabilidade foram reduzidas no grupo da quetiapina.[19]

Ansiolíticos: alguns dados indicam que o alprazolam pode reduzir a ansiedade, tensão e sintomas de irritação quando tomados durante a fase lútea em mulher com TDPM. Todavia benzodiazepínicos têm efeito sedativo e podem causar dependência. Em razão disso, são considerados drogas de segunda linha no tratamento da SPM e do TDPM, devendo ser usados apenas na fase lútea.[20]

Anticoncepcionais orais (ACO): estudos têm sugerido que os anticoncepcionais orais trazem benefícios no tratamento da SPM e do TDPM, visto que a flutuação nos níveis dos esteroides sexuais está envolvida na etiologia dessas entidades. Os anticoncepcionais orais agem suprimindo essas variações hormonais, substituindo-as por uns níveis estáveis de esteroides

exógenos.[21] Até recentemente, os ACO eram largamente prescritos sem evidência sólida que suportasse essa prática. Porém estudos e revisões têm mostrado que os ACO contendo drospirenonasao efetivos em reduzir os sintomas de humor e sintomas somáticos, como distensão abdominal, mastalgia, cefaleia, ganho de peso e edema de extremidades, quando comparados ao placebo.[22]

5.3. OUTRAS MEDICAÇÕES:

Danazol: é um esteroide sintético com propriedades antiestrogênica e androgênica, podendo ser efetivo no tratamento dos sintomas físicos quanto psíquicos da SPM e do TDPM. Entretanto devido aos seus efeitos androgênicos, pode causar hirsutismo, acne e ganho de peso, o que limita sua utilização na prática clínica.[23]

Espironolactona: é um antagonista do receptor de aldosterona e um diurético poupador de potássio. Quando utilizada na fase lútea, melhora os sintomas físicos, tais como distensão/edema, excesso de apetite e mastalgia, bem como de sintomas emocionais, como irritabilidade e depressão.[24]

Suplementação de cálcio: foi notado que mulheres com SPM e TDPM e instabilidade do humor apresentavam mudanças cíclicas associadas a seus níveis de cálcio. O exato mecanismo dessa ação é incerto. Uma suplementação de cálcio de 1200 mg/dia tem mostrado reduzir os sintomas de humor, bem como os sintomas somáticos.[25]

Vitamina B6: o uso dessa vitamina na dosagem de 80 mg/ dia foi também estudado e recomendado como tratamento dos sintomas psicológicos primários da SPM, mas esses estudos são pequenos, e mais dados são necessários para recomendar como primeira linha de tratamento.[26]

Análogo de GnRH: essas drogas podem ser usadas como potencial tratamento da SPM e TDPM por eliminar os sintomas da fase lútea, contudo eles não são utilizados na prática clínica, visto que o uso prolongado pode causar aumento do risco cardiovascular e osteoporose. Além disso, quando prescritas por longo tempo, frequentemente necessitam de terapia *add-back* para contrabalançar muitos dos seus efeitos hipoestrogênicos, o que pode causar o retorno dos sintomas da SPM.[27]

5.4. TRATAMENTOS COMPLEMENTARES E NÃO FARMACOLÓGICOS

Preparações herbais e acupuntura: estudos têm revisado a efetividade de suplementos herbais chineses e acupuntura no tratamento da SPM, porém esses são geralmente pequenos e com metodologia duvidosa.[28] Dessa forma, as evidências são limitadas e estudos de

qualidade são poucos para sugerir benefícios dessas modalidades de tratamento. Uma revisão da Cochrane de 2010 sobre suplementos herbais chineses para SPM também não encontrou evidências que fossem suficientemente fortes para suportar o uso. Os estudos avaliaram o uso de açafrão, erva-de-são-joão, ginkgo, vitex agnus-castus, hortelã-pimenta, raiz de angélica, dentes de dragão, cúrcuma, folha de tangerina, laranja amarga, entre outros.[29]

Terapia cognitiva comportamental: uma meta-análise de 2009 analisou sete *trials*, três randomizados controlados e mostrou melhora nos escores funcionais e depressão das pacientes com SPM e TDPM. A frequência e duração da terapia não foi definida, contudo os resultados sugerem que exercícios baseados em atenção plena e terapia comportamental cognitiva podem ajudar a reduzir os sintomas. Estudos adicionais são necessários para suportar a terapia cognitiva comportamental com terapia de primeira linha.[29]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. (2013). Diagnosticand statistical manual of mental disorders (5th ed).Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

2, Mishell DR Jr. Premenstrual disorders: epidemiology and disease burden. Am J Manag Care. 2005; 11(16 suppl):S473-S479.

3. Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. Am Fam Physician. 2016 Aug 1; 94(3):236-40. PMID: 27479626.

4. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. Theprevalence, impairment, impact, and burden ofpremenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). Psychoneuroendocrinology. 2003; 28 (suppl 3):1–23.

5. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder. Med Clin North Am. 2019 Jul;103(4):613-628. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.007. PMID: 3107819.

6. Hammarbäck S, Bäckström T, Holst J, von Schoultz B, Lyrenäs S. Cyclicalmood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmenopausal replacement therapy. ActaObstetGynecol Scand. 1985; 64(5):393-397

7. Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: understanding advantages and limitations. J Hum Reprod Sci. 2014; 7(3):

8. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. Psychoneuroendocrinology. 2003;28(suppl 3):55-99.

9. Potter J, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: results from a French population-basedsurvey. J Womens Health (Larchmt). 2009;18(1):31-39.

10. Jahanfar S, Lye MS, Krishnarajah IS. The heritability of premenstrualsyndrome. Twin Res Hum Genet. 2011; 14(5):433-436.

11.Appleton SM. Premenstrual Syndrome: Evidence-based Evaluation and Treatment. Clin Obstet Gynecol. 2018 Mar;61(1):52-61. doi: 10.1097/GRF.0000000000000339. PMID: 29298169.

12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual. 4th ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2014:608.

13. Gehlert S, Song IH, Chang CH, Hartlage SA. The prevalence of premenstrual dysphoric disorder in a randomly selected group of urban andrural women. Psychol Med. 2009;39(1):129-136.

14. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP):reliability and validity. Arch WomensMent Health. 2006; 9(1):41-49.

15. Borenstein JE, Dean BB, Yonkers KA, Endicott J. Using the daily recordof severity of problems as a screening instrument for premenstrual syndrome. Obstet Gynecol. 2007; 109(5):1068-1075.

16. Pearlstein T. Psychotropic medications and other non-hormonal treatments forpremenstrual disorders. Menopause Int 2012; 18:60–4.

17. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev.2013;6:CD001396.

18. Hsiao MC, Liu CY. Effective open-label treatment of premenstrual dysphoric disorder with venlafaxine. Psychiatry Clin Neurosci. 2003;57(3):317-321.

19. Jackson C, Pearson B, Girdler S, et al. Double-blind, placebo-controlledpilot study of adjunctive quetiapine SR in the treatment of PMS/PMDD.Hum Psychopharmacol. 2015;30(6):425-434.

20. Nevatte T, O'Brien PM, Backstrom T, et al.ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders. Arch WomensMent Health.2013;16:279–291.

21. Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. Impact of oralcontraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration.Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1523–1530.

22. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oralcontraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. Cochrane Database SystRev. 2012;2:CD006586.

23. Halbreich U, Rojansky N, Palter S. Eliminationof ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndromes.FertilSteril. 1991; 56:1066–1069.

24. Wang M, Hammarbäck S, Lindhe BA, et al.Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study.Acta ObstetGynecol Scand. 1995;74:803–808.

25. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J; Premenstrual SyndromeStudy Group. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Am J Obstet Gynecol.1998;179(2):444-452.

26. Kashanian M, Mazinani R, Jalalmanesh S. Pyridoxine (vitamin B6) therapyfor premenstrual syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2007; 96(1):43-44.

27. Brown CS, Ling FW, Andersen RN, et al. Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: effect of symptom severity and type in acontrolled trial. Obstet Gynecol. 1994; 84:779–786.

28. Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrualdysphoric disorder: systematic review. BMC Complement Altern Med.2014; 14:11.

29. Jing Z, Yang X, Ismail KM, Chen X, Wu T. Chinese herbal medicinefor premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (1):CD006414.170-174.
American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013:171-172.

Anexo A. Daily Record of Severity of Problems (DRSP).

SINTOMA	1	2	3	4	5	6	7	11	..	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Me senti deprimida, triste, "para baixo" ou "de baixo" astral.									..									
Me senti arrasada.									..									
Me senti culpada.									..									
Me senti ansiosa, tensa, nervosa ou no limite.									..									
Tive mudanças de humor (por exemplo, de repente me senti triste ou com vontade de chorar).									..									
Estive mais sensível à rejeição, ou os meus sentimentos foram facilmente feridos.									..									
Senti raiva, me irritei com facilidade.									..									
Tive conflitos ou problemas com as pessoas.									..									
Tive menos interesse nas atividades do dia a dia (por exemplo, trabalho, estudos,									..									

para me concentrar.	.
Me senti mole, cansada ou sem disposição.	.. .
Meu apetite aumentou ou comi demais.	.. .
Tive desejo de comer determinadas comidas.	.. .
Dormi mais, tirei sonecas, tive dificuldade para acordar quando queria.	.. .
Tive dificuldade para pegar no sono ou para continuar dormindo.	.. .
Me senti sobrecarregada ou como se não fosse dar conta.	.. .
Perdi o controle.	.. .
Fiquei com os seios doloridos.	.. .
Meus seios aumentaram, me senti “inchada”, ou engordei.	.. .
Tive dor de cabeça.	.. .
Tive dor nas “juntas” ou nos músculos.	.. .

estudos, em casa ou no dia a dia, pelo menos um dos problemas mencionados acima causou uma redução da produtividade ou ineficiência.	.
Pelo menos um dos problemas mencionados acima interferiu em meu lazer ou em minhas atividades sociais (por exemplo, evitei ou fiz menos).	.. .
Pelo menos um dos problemas mencionados acima interferiu no meu relacionamento com as outras pessoas.	.. .

A intensidade de cada sintoma deve ser avaliada pelo seguinte score:
1 – NENHUMA, 2 – MÍNIMA, 3 – LEVE, 4 – MÉDIA, 5 – FORTE, 6 – EXTREMA

Fonte: de Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. Arch WomensMent Adaptado Health. 2006; 9(1):41-49.[14]

CAPÍTULO 13

MIOMATOSE UTERINA

Elisvania Rodrigues

Introdução

Leiomioma é um tumor de origem mesenquimal, que se desenvolve com proliferação de células da musculatura lisa. Pode acometer qualquer local que tenha esse tipo de célula, sendo especialmente mais comum em útero, trato gastrointestinal e pele.[1]

Os leiomiomas uterinos são neoformações bem circunscritas e não infiltrativas, habitualmente de natureza benigna. Apresentam evolução lenta, desenvolvem-se no miométrio e são constituídos de fibras musculares lisas e tecido conjuntivo, crescendo em forma de nódulos. São os tumores pélvicos sólidos mais frequentes no trato genital feminino. Acontecem tipicamente em mulheres na idade reprodutiva, isto é, naquelas entre a primeira menstruação e a menopausa, mas podem ocorrer fora desse período.[2]

Costumam ser múltiplos, com origem independente e possuem dimensões que variam de poucos milímetros a grandes massas que podem provocar distorções da superfície ou da cavidade uterina. Apesar das várias sinonímias, atualmente o termo mais popular é mioma uterino.[3]

Definição e Classificação

A localização dos miomas em relação à camada muscular do útero é que determina sua divisão.[2] São classificados em subseroso, intramural ou submucoso, de acordo com a localização anatômica em que se apresentam, ou seja, quanto à parede uterina que acometem, se na mais interna, entre paredes, ou na parte mais externa. Podem estar localizados em parede anterior, em fundo uterino, em parede posterior, nas paredes laterais esquerda e direita do útero, ou mesmo no colo uterino, sendo esses menos comuns.[4]

O desenvolvimento e o crescimento resultam de uma complexa interação entre hormônios esteroides, fatores de crescimento, citocinas e mutações somáticas. O mioma subseroso, também chamado de pediculado, se desenvolve na parte mais externa do útero, na camada se-

rosa, nutrido por vaso sanguíneo. Em geral, está relacionado com elementos genéticos e hormonais, no entanto outros fatores podem favorecer seu aparecimento, como primeira menstruação precoce, histórico familiar, obesidade, alimentação rica em carne vermelha, álcool e cafeína. O mioma intramural se desenvolve entre as paredes do útero. Em geral, está relacionado com alteração nos níveis de hormônios. O mioma submucoso se apresenta na parede mais interna, podendo afetar o endométrio e interferir na fertilidade, uma vez que é estetecido que reveste o útero e é o local de implantação do embrião.[5]

Entretanto a localização com descrição apenas da parede acometida não é suficiente para uma escolha adequada do tratamento a ser instituído para essas lesões. Além da parede uterina envolvida, há que se descrever que região está sendo acometida. Para sistematizar as descrições dos miomas, foi criada a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), também colaborando o grupo MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment). Nessa classificação, as lesões miomatosas são classificadas em nove categorias, que irão permitir um melhor entendimento da relação dessas lesões com a cavidade uterina, com o miométrio e com a camada serosa que recobre o útero, assim descritas: intracavitário, submuscoso <50% intramural, submuscoso >50% intramural, intramural de contato com endométrio, intramural, subseroso <50% intramural, subseroso >50% intramural, subseroso pediculado.[6]

A maioria dos miomas é dependente de estrogênio e progesterona, apresentando taxas de crescimento relacionadas com os níveis de receptores hormonais. O crescimento acelerado supera o suprimento sanguíneo, levando a degenerações. Podem apresentar algumas alterações, como degenerações hialina, cística, mucoide, vermelha, gordurosa, calcificação e sarcomatosa.[5]

Miomas uterinos são, geralmente, porém não unicamente, benignos. Apesar de rara e incomum, a malignização é possível. Acontece quando a multiplicação celular é agressiva e tende a atingir também outros tecidos. A classificação não inclui diferenciação no tipo celular, ficando restrita apenas à localização em relação ao corpo uterino.[7] Embora seja considerada a neoplasia ginecológica mais comum, o mioma pode causar uma variedade de complicações de saúde.

Manifestações Clínicas

Apesar do caráter benigno, o mioma é responsável pela alta morbidade na população feminina, representando um problema de saúde pública com custos elevados. Sugere-se que ocorra entre 20% e 40% das mulheres em idade reprodutiva, mas a sua prevalência exata não é conhecida, podendo então ser subestimada. Estima-se como quinta causa mais frequente de internação hospitalar por causa ginecológica não relacionada com a gravidez, em mulheres dos 15 aos 44 anos, sendo a principal indicação para histerectomia devido à morbidade associada.[8]

A maioria dos casos de miomatose uterina não leva ao aparecimento de sinais ou sintomas, apenas 50% dos casos se tornam sintomáticos. No entanto esses podem surgir quando aumenta de tamanho e faz pressão nos órgãos próximos. A suspeita clínica é, muitas vezes, baseada em exame pélvico, no qual é detectada presença de um útero aumentado de volume ou de contorno irregular. Ocasionalmente, são identificados durante exames ginecológicos de

rotina. Geralmente, os mais sintomáticos são aqueles de localização submucosa. Fatores de risco devem ser considerados, incluindo etnia negra, menarca precoce, nuliparidade, história familiar, hipertensão arterial sistêmica, uso de anticoncepcionais orais, alcoolismo e tabagismo.[9]

Quando sintomáticos, a apresentação clínica é variável. As manifestações estão diretamente relacionadas com o tamanho, o número e a localização do mioma. Os achados clínicos mais comuns são o sangramento uterino anormal, dor pélvica, dismenorreia, aumento do volume abdominal, compressão de órgãos adjacentes como reto e bexiga, e alterações reprodutivas. Os sintomas iniciais cursam na maioria dos casos com hemorragia uterina, cujos episódios podem associar-se à anemia ferropriva de moderada a grave.[4]

São frequentes queixas de dismenorreia e dispareunia, desconforto, algias e pressão pélvica, produzidas pela massa. Pelo efeito causado sobre a bexiga e vias urinárias, pode surgir frequência e incontinência urinária, disúria e, mais raramente, a hidronefrose. Obstipação, tenesmo, pressão retal e oclusão intestinal também são possíveis pela compressão do cólon sigmoide ou reto, porém são menos frequentes. Estão ainda descritos casos de prolapso de mioma submucoso pediculado através do colo do útero, estase venosa dos membros inferiores e possível tromboflebite secundária à compressão pélvica, policitemia secundária e ascite. Episódios de dor aguda não são comuns, mas podem dever à torção de mioma pediculado ou alterações degenerativas concomitantes. Degenerescência ocorre quando o crescimento do mioma supera o seu aporte vascular.[10]

No que diz respeito à associação entre miomas e infertilidade, em poucos casos, pode ser atribuída relação isolada de causalidade. Nesse caso, o fator mais importante é a sua localização, sendo o tipo submucosoo principal responsável. A maioria das mulheres com miomas apresenta gestações e partos sem complicações, no entanto podem relacionar-se com abortamentos de repetição, parto pré-termo ou má apresentação fetal. Dados sugerem que apenas os miomas com um componente submucoso ou intracavitário se associem à disfunção reprodutora.[5]

Diagnóstico

Com o desenvolvimento de novas armas terapêuticas, menos invasivas e mais adaptadas às necessidades da mulher, podem-se definir, com exatidão, características, localização e mapeamento dos miomas. Para atingir esse objetivo, é necessário recorrer a exames de imagem, que possam, com maior acuidade, distinguir as lesões potencialmente malignas das benignas. O diagnóstico também é feito pela anamnese e exame ginecológico, que podem auxiliar na conduta terapêutica. Nos achados de imagem, a sensibilidade é, em larga escala, operador-dependente. O diagnóstico definitivo é dado pelo estudo anatomopatológico, tendo como principal diferencial o leiomiossarcoma uterino.[11]

Na avaliação inicial, a ultrassonografia pélvica é exame de escolha. Pode ser realizada por via abdominal ou transvaginal, sendo a segunda técnica de maior acurácia na detecção de alterações contidas na pelve. O exame é essencial na avaliação da espessura endometrial e na presença de tumores anexiais.[12]

Para os miomas submucosos vistos à ultrassonografia, utiliza-se a histeroscopia diagnóstica para auxiliar na elucidação da localização, se total ou parcialmente submucoso, contribuindo não apenas para a decisão da via cirúrgica mais adequada, mas também no diagnóstico diferencial de pólipos e espessamentos endometriais.[8]

Histerossonografia (HUSG) deve ser realizada na fase lútea inicial ou média, permitindo diferenciar o endométrio, delineando a cavidade uterina e as camadas miometriais, distinguir espessamentos do miométrio justa endometrial, chamado halo nítido, se espessado explicando dismenorreia, se outros distúrbios menstruais e subfertilidade. O relevo uterino fica bem marcado, assim como miométrio, identificando saliências, miomas, pólipos, septos ou divertículos, orientando histeroscopia nos casos de miomas de qualquer localização.[1]

A histerossalpingografia (HSG) consiste em um exame radiográfico com a utilização de contraste, normalmente composto por iodo, devendo ser solicitada apenas para avalição da permeabilidade tubária e distorção da cavidade em pacientes com quadro de infertilidade associado. Com papel reduzido na complementação do diagnóstico de mioma uterino devido ao desconforto causado, é o exame por imagem que diagnostica afecções das luzes médias e proximais das tubas uterinas, necessário na abordagem dos leiomiomas. Associado aos miomas, pode-se, por sinais indiretos, suspeitar de divertículos, pólipos, relevo endometrial festonados, sinéquias intrauterinas (em operadas) e aderências. Deve ser feita longe do período periovulatório para evitar contrações uterinas exacerbadas ou disperistálticas que promovem falsas obstruções tubárias, ocorrência comum nos miomas de qualquer região. Também indicada nos pós-operatórios tardios para avaliar condições de permeabilidade tubária resultante de miomectomias.[1]

Ultrassom realizado em grandes úteros, com mais de quatro miomas, é dificultado pelas sombras acústicas e não permite inventário adequado, constituindo alta chance de cirurgias incompletas. Em úteros com grandes volumes (acima de 250 cm^3), seria conveniente a indicação primária da ressonância nuclear magnética pélvica (RNMP), o que permitiria o diagnóstico diferencial de miomas com massas pélvicas sólidas anexiais. Também é útil na diferenciação entre adenomioses focais ou difusas, adenomiomas e hiperplasia da zona de junção, aplicando-se sequências em T1 e T2, bem como malformações uterinas associadas. Está bem indicada no planejamento cirúrgico e no estabelecimento da via de abordagem operatória, sendo útil para prognosticar os efeitos do análogo do GnRH. Define (entre 18º e 25º dia do ciclo) endométrio do miométrio e os limites nítidos dos miomas. RNMP dinâmica com contraste paramagnético (gadolineo ou outros) pode verificar a presença de degenerações e diferenciá-las, inclusive as malignas, se acrescentar dosagem periférica de LDH e LSD H3 (lactato desidrogenases).[8]

Nos casos de crescimento rápido dos leiomioma, o exame de dopplerfluxometria pode auxiliar no diagnóstico diferencial do leiomiossarcoma. Todavia há controvérsias no seu papel, portanto não há consenso em tal afirmativa.[8]

Variantes tipo leiomiomas mitoticamente ativos, celulares e atípicos são raras. Detecção leiomiossarcoma uterino é importante, devido à semelhança clínica com leiomiomas comuns, o que torna a realização do exame anatomopatológico indispensável para o correto diagnóstico. Exame histopatológico e imuno-histoquímica são essenciais para o processo de diferenciação.[10]

O uso da histopatologia e imuno-histoquímica auxilia na detecção de casos atípicos. Essa última técnica é uma ferramenta importante para auxiliar na distinção de tumores, pois revela forte imunorreatividade contra actina, desmina e vimentina.

Estudos têm tentado utilizar o marcador tumoral CA 125 para diagnóstico de mioma, porém ainda apresenta baixa especificidade, podendo ser utilizado para identificar câncer de ovário e endometriose.[13]

Tratamento

A utilização de exames permite a classificação da localização precisa dos miomas e o planejamento do tratamento. O momento e o tipo da intervenção devem ser específicos. Cada caso deve ser avaliado individualmente para assim propor a conduta mais adequada. O tratamento do mioma só deve ser indicado para pacientes com sintomas relacionados à sua presença e em casos de miomas grandes, mesmo na ausência de sintomas. A terapêutica depende de vários parâmetros: manifestações clínicas, idade, paridade, tamanho e localização do tumor, sintomas relacionados, além da presença de gestação concomitante e riscos dos procedimentos. Sempre que possível, deve-se respeitar o eventual desejo de manter o útero, seja para função reprodutiva ou menstrual.[14]

Com objetivo do alívio sintomático e melhor qualidade de vida, surgiram várias abordagens terapêuticas possíveis. As opções são: tratamento clínico/conduta expectante, que consiste em não realizar qualquer procedimento; tratamento medicamentoso para a redução volumétrica dos miomas; tratamento cirúrgico, seja com remoção dos nódulos (miomectomia) ou de todo o útero (histerectomia); e o tratamento endovascular através da embolização.[15]

Tratamento expectante

A conduta no mioma uterino pode ser apenas expectante, em que é mantida uma vigilância periódica. Em casos específicos e selecionados, como nos miomas pequenos e assintomáticos, pode não haver indicação para qualquer tipo de tratamento, devendo apenas ser mantida a vigilância. O tratamento expectante ou conservador é possibilitado pela baixa incidência do leiomiossarcoma.[16]

Tratamento medicamentoso

Estão disponíveis várias classes de drogas que têm aplicabilidade no tratamento dos miomas, com a finalidade de melhorar os sintomas, por determinado tempo. A redução do volume dos nódulos, bem como a regularização do ciclo menstrual ou mesmo a instalação de um estado de amenorreia, alcançados com o uso de medicamentos, podem ter fundamental importância na melhora clínica da paciente, viabilizando a cirurgia e possibilitando até mesmo a mudança da técnica ou da via cirúrgica a ser empregada.[16]

Outra situação em que esse tipo de tratamento está indicado é o uso em pacientes na pré-menopausa, com útero de pequeno volume e com sintomatologia. Tem como objetivo o alívio dos sintomas. Como a maioria das pacientes se tornam assintomáticas após a menopausa, o tratamento medicamentoso pode ser utilizado até a chegada desse período. O controle clínico pode, em muitos casos, dar suporte para essas pacientes, evitando assim a cirurgia.[17]

A terapia medicamentosa tem as vantagens de não submeter a paciente aos riscos cirúrgicos e permite a preservação do útero. Algumas, entretanto, preferem submeter-se diretamente à cirurgia pelo fato de que a suspensão da medicação associa-se à rápida recorrência dos sintomas, isso sem considerar os efeitos adversos dos medicamentos. Não há estudos demostrando melhora de taxas de gestação ou de nascimentos. Essa terapia está bem indicada nos casos de contraindicação cirúrgica.[18]

O uso de agentes antifibrinolíticos, pílulas anticoncepcionais, progesteronas e anti-inflamatórios não hormonais é a primeira linha. Entre as novas medicações conhecidas e em desenvolvimento, os Análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH) constituem opção de eleição no preparo da paciente para o tratamento cirúrgico minimamente invasivo, conservador ou radical. A maioria das mulheres desenvolve amenorreia e apresenta uma redução significativa (25% a 80%) do tamanho uterino com o tratamento, com efeito máximo em 12 semanas.[19]

Uma das limitações dessa estratégia terapêutica é que a suspensão do tratamento leva à recorrência ao estado pré-tratamento. Outra limitação é o desenvolvimento de sintomas intensos de hipoestrogenismo. O desenvolvimento de osteoporose, entretanto, é reversível com suspensão do tratamento. Assim, a terapia isolada com análogos do GnRH é utilizada somente para preparar a paciente para cirurgia.[20]

Os efeitos adversos associados ao uso dos análogos são decorrentes da supressão ovariana da produção de hormônios esteroides, sendo sintomas vasomotores intensos e perda óssea, justificando a indicação inicial por até 6 meses. Esses efeitos podem ser minimizados pela administração concomitante (*add-back therapy*) de estrogênios, progestogênios, associação de estrogênios e progestogênios, tibolona e raloxifeno após a fase inicial de *down regulation*. Terapia hormonal com baixas doses de estrogênios mantém a amenorreia e a redução uterina, e previne os efeitos adversos de hipoestrogenismo, por exemplo, sintomas vasomotores e osteoporose.[19]

O tratamento com análogo do GnRH isoladamente não deve ultrapassar 6 meses, pelo risco de desenvolvimento de osteoporose. Seu uso em associação com *add-back therapy* pode ser mais prolongado, por até 1 ano. Pacientes com contraindicação ao tratamento cirúrgico curativo sob tratamento clínico para miomatose devem ser reavaliadas a cada 6 meses. Se houver solicitação de uso por mais de 1 ano, devem ser avaliadas em serviço especializado de Ginecologia. Normalmente, com a chegada da menopausa, há uma queda natural dos hormônios, não havendo mais necessidade de tratamento. O monitoramento deve ser realizado pela avaliação clínica periódica, além de ultrassonografia e hemograma a cada 3 meses. Pacientes que estiverem fazendo uso de terapia prolongada com análogo do GnRH, associada à terapia *addback*, densitometria óssea deve ser realizada ao final do tratamento.[19]

Devem ser observados critérios de inclusão e exclusão, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, e a adequação do uso dos medicamentos. Sugere-se cientificar o paciente ou responsável legal, sobre potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados nesse protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.[19]

O tratamento hormonal é baseado no fato de a concentração de receptores de estrogênios e progestênios ser maior nos miomas do que no miométrio, e tem como objetivo a redução temporária do volume uterino e tamanho dos miomas, sendo frequentemente ineficaz na eliminação dos miomas e na prevenção das recorrências.[3]

A terapia progestênica, incluindo anticoncepção oral, foi proposta para diminuir o tamanho uterino e promover atrofia endometrial, reduzindo assim o sangramento. Porém esse tipo de tratamento se mostra ineficaz, assim como pode resultar em crescimento tumoral. Mulheres tratadas com androgênios, como gestrinona e danazol, podem experimentar esse mesmo problema, além de efeitos colaterais significativos, como ganho de peso, disforia, acne e crescimento anormal de pelos.[12]

Apesar da terapia com progesterona não apresentar bons resultados no tratamento do mioma, a utilização do análogo do GnRH tem sido utilizada com a finalidade de melhorar os sintomas e reduzir o volume dos nódulos por um determinado período. A redução do volume dos nódulos alcançados através de uso de medicamentos é de fundamental importância para a melhora clínica da paciente, tornando viável a cirurgia, ou até mesmo possibilitando a alteração de técnica ou via cirúrgica a ser utilizada.[1]

Análogos de GnRH são utilizados no preparo cirúrgico das pacientes, pois bloqueiam a produção de estrogênio pelo ovário, levando à redução do volume dos miomas e à diminuição do sangramento. São medicações efetivas no tratamento clínico, levando à redução de 35% a 60% do volume dos miomas em cerca de 3 meses, porém, conforme apresentam efeitos colaterais relevantes, como perda de massa óssea, distúrbio do perfil lipídico e sintomas climatéricos, não devem ser utilizadas por períodos prolongados. Caso não seja realizada a cirurgia, a interrupção do tratamento leva ao retorno da doença.[2]

A utilização desses hormônios deve ser considerada apenas para casos em que se busca alívio sintomático por um período limitado de tempo, como em casos pré-cirúrgicos. Os análogos de GnRH também podem ser utilizados, junto com a suplementação de ferro, em casos de pacientes anêmicas para aumentar os valores de hematócrito e hemoglobina, devido à melhora dos sintomas de menometrorragia, ou seja, hemorragia uterina excessiva e prolongada com ocorrência irregular, reduzindo assim o risco cirúrgico de sangramento.[4]

Tratamento cirúrgico

O tratamento de eleição para miomas é cirúrgico. A cirurgia é indicada quando há esgotamento ou inadequação do tratamento medicamentoso. Como opções cirúrgicas, estão disponíveis

técnicas radicais e conservadoras, a depender principalmente das expectativas clínicas e reprodutivas da paciente. Histerectomia é o tratamento definitivo. Miomectomia por várias técnicas, ablação endometrial, miólise, embolização das artérias uterinas e ultrassonografia guiada por ressonância magnética são procedimentos alternativos.[19]

Quando bem indicadas, novas técnicas de tratamentos endoscópicos conservadores como histeroscopia e laparoscopia permitem menor tempo de internação hospitalar e recuperação das atividades cotidianas a curto prazo. A miomectomia abdominal convencional aplicada para miomas volumosos ou de localizações inacessíveis pelas técnicas endoscópicas tem tido bons resultados.[2]

A histerectomia elimina os sintomas e a chance de problemas futuros. Constitui o tratamento definitivo sendo, até então, realizada por via abdominal na maioria dos casos, independente da localização e volume do leiomioma. Pelo desenvolvimento de materiais e técnicas cirúrgicas, além do treinamento dos cirurgiões, uma parcela das histerectomias que eram realizadas por via alta estão sendo indicadas por via vaginal ou laparoscópica.[20]

A miomectomia, ressecção do mioma, é uma opção para mulheres que não aceitam a perda do útero ou que desejam engravidar, principalmente se a localização for submucoso ou intramural. Pode ser transabdominal ou aberta, laparoscópica ou minilaparotomia. A miomectomia laparoscópica apresenta, além das complicações cirúrgicas, taxa de conversão para cirurgia aberta de 2% a 8%, formação de fístulas útero-peritoneais, risco de ruptura uterina em gestações subsequentes e risco de recorrência, de modo que a utilização da técnica tem sido questionada em mulheres que planejem gestar. A desvantagem da miomectomia é o desenvolvimento de novos miomas oriundos de novos clones de miócitos anormais.[21]

Ablação endometrial, isolada ou em combinação com miomectomia histeroscópica, pode diminuir a ocorrência de sangramento com procedimento minimamente invasivo nas mulheres que tenham prole completa. A miólise, que se refere à coagulação laparoscópica de tecido miomatoso, é uma técnica alternativa de mais fácil execução do que a miomectomia; entretanto a destruição tecidual localizada pode aumentar a chance de ocorrência da formação de aderências e ruptura uterina.[19]

A embolização das artérias uterinas (EAU) constitui um tratamento multidiciplinar. Surgiu como outra opção de tratamento conservador minimamente invasivo, permitindo a isquemia de tumores por embolização, cujos resultados são animadores. A técnica se baseia na hipótese de que o controle do fluxo sanguíneo miometrial pode controlar as manifestações clínicas e consiste na liberação, via cateter em ambas as artérias uterinas, de um agente que cause embolia, gerando infarto do mioma, evitando dano permanente ao útero.[22, 23]

Em relação aos benefícios, a EAU em geral demonstra controle de menorragia, dos sintomas relacionados à compressão, dor menstrual e redução de tamanho uterino. Também mostra necessitar de menor tempo cirúrgico, menor tempo de internação, retorno mais rápido às atividades de rotina e menos complicações cirúrgicas imediatas.[24,25]

Leiomioma assintomático

Nos casos de leiomioma uterino assintomático, algumas justificativas para que se adote conduta intervencionista devem ser encaradas com muita cautela e restrição, entre elas: 1. Facilitar a terapia de reposição hormonal: sem dúvida, indicação errada. Não se justifica sugerir histerectomia para prevenir crescimento de nódulos em futura reposição hormonal, porque algumas drogas (tibolona, raloxifeno) não aumentam o volume nem o número, assim como os estrogênios em pequenas doses; 2. Rápida modificação de volume: baseada na possibilidade de ser um leiomiossarcoma, também essa justificativa não procede, vez que não se estabeleceu qual a velocidade normal de crescimento do mioma. Logo, salvo situações de crescimento muito rápido, confirmado objetivamente em avaliações sucessivas, a indicação deve ser encarada com cuidado; 3. Volume: embora seja um critério popular, não deve ser utilizado isoladamente, a não ser em situações extremas.[16]

Descreve-se, na literatura, a realização da miomectomia no tratamento do leiomioma assintomático para a prevenção de infertilidade ou problemas relacionados com a gestação. Embora vários estudos apontem aumento das complicações gestacionais em mulheres com mioma, como aborto espontâneo, prematuridade, amniorrexe prematura, hemorragia no pós-parto e inserção baixa de placenta, não há evidências que comprovem que a miomectomia profilática diminua tais complicações. Pelo contrário, pode até inviabilizar gestações futuras pelo aumento de aderências. Assim, só se deve indicar cirurgia nos casos com comprovada infertilidade.[26]

Em decorrência da hipertrofia do miométrio, da maior vascularização local e das modificações nos receptores de estrogênio, o crescimento dos miomas é favorecido durante a gravidez. Entretanto os fatores de crescimento locais e atividade uterina no trabalho de parto, relacionados com os princípios endócrinos durante a lactação favorecem a degeneração do mioma. [27]

A transformação sarcomatosa do leiomioma uterino, que consiste na malignização, é muito rara, estimando-se sua incidência como inferior a 1 por 100.000 mulheres, portanto não se justifica qualquer conduta ativa nesses casos.[16]

Entre possíveis justificativas para indicação de tratamento nos casos assintomáticos, a mais equivocada é a prevenção de crescimento nas pacientes que iniciarão reposição hormonal. Essa indicação deve ser exaustivamente combatida por expor ao risco cirúrgico sem qualquer ganho documentado, considerando que a maioria dos nódulos não aumentará, ou se o fizer, será de pouca expressão.[16]

Cabe lembrar que a progesterona aumenta a taxa de mitose *in vitro* e pode induzir a produção de fatores de crescimento e/ou seus respectivos receptores no leiomioma. Logo ao indicar contraceptivos à base de progestagênios (por exemplo os DIUs medicados), deve-se esperar rápido aumento inicial dos nódulos, porém, com o passar das semanas, param de crescer, o que significa que o aumento inicial é esperado, e não deve ser utilizado como justificativa para indicar cirurgia.[10]

É provável que, em um futuro próximo, o conhecimento das alterações gênicas e moleculares envolvidas na gênese do leiomioma uterino permita a adoção de condutas mais racio-

nais, possivelmente preventivas. Contudo, no momento, a orientação deve ser expectante em mulheres assintomáticas, ou quando a intensidade dos sintomas não justifica tratamento mais agressivo, em particular, quando próximo à menopausa ou em jovens desejosas de filhos.

Afecções ginecológicas associadas

A associação de outras doenças genitais com o leiomioma do útero, que muitas vezes dificultam o diagnóstico correto e completo, assim como o tratamento adequado, é um aspecto relevante, que justifica algumas considerações. Todavia não é oportuno considerar-se as inúmeras afecções não relacionadas ao aparelho genital, pois o quadro clínico em geral é diverso.[11]

Os grupos de afecções ginecológicas que podem estar associadas à miomatose uterina são:

Doenças relacionadas ao estímulo hormonal (estrogênio, progesterona e hormônio do crescimento) que, ao menos em parte, explicam a sua maior incidência e crescimento na fase reprodutora, como: adenomiose, endometriose, pólipos e hiperplasias do endométrio;

Afecções decorrentes de processos infecciosos: doença inflamatória pélvica com ou sem abscesso, endocervicites, piossalpinge e hidrossalpinge;

Alterações decorrentes do hipoestrogenismo: prolapso genital e distúrbios urinários;

Condições relacionadas à gestação: gravidez tópica e ectópica;

Neoplasias: deve-se salientar a associação relativamente frequente e grave de leiomiomas e neoplasias malignas do útero, como o adenocarcinoma endometrial, sarcoma e carcinoma do colo do útero.

A possibilidade de doenças associadas deve sempre ser cogitada, quando houver sintomatologia ou achados clínicos suspeitos. Nessas circunstâncias, o diagnóstico deve ser mais detalhado, para garantia de tratamento adequado e completo, considerando-se todas as hipóteses diferenciais referidas.[11]

Adenomiose, endometriose, pólipos e hiperplasias do endométrio são alterações que costumam apresentar perdas sanguíneas irregulares, com maior frequência hipermenorragia, em geral acompanhadas de dor pélvica, dispareunia, cólicas, e ao exame ginecológico achados incaracterísticos devido à presença do mioma. Em geral, o exame clínico confirma o diagnóstico e a presença, ou não, de afecções associadas feitas pelo ultrassom pélvico ou, se possível, transvaginal, associados à histerossonografia que, na maioria dos casos, permitem o diagnóstico de alterações endometriais. A dosagem do CA 125 e a ressonância magnética são indicadas em casos de solução mais difícil, principalmente quando houver suspeita de endometriose, fenômenos expansivos e infertilidade. A histeroscopia constitui padrão seguro para estudo da cavidade

uterina, pois, além da visualização direta, possibilita a biópsia para exame anatomopatológico. Feito o diagnóstico de mioma e alguma dessas doenças associadas, deve-se individualizar cada caso para o tratamento de ambas as doenças simultaneamente.[13]

Os processos infecciosos em geral costumam estar associados a secreções vaginais anormais, dor pélvica, dispareunia, febre e, em casos mais graves, paralisação intestinal e tumoração pélvica. O exame ginecológico confirma a maioria dos dados referidos, por meio de alterações dos genitais internos, como: espessamento das tubas, consistência amolecida do corpo do útero, dor à mobilização do colo uterino e palpação de abscessos. O ultrassom é exame importante, assim como o hemograma e pesquisa do agente infeccioso. Diagnosticada a associação entre o mioma e infecção genital, deve-se tratar inicialmente o processo infeccioso e, em seguida, o leiomioma, com intervenções individualizadas a cada caso.[4]

Prolapso genital e distúrbios urinários são ocorrências concomitantes frequentes, principalmente em mulheres no climatério e menopausa. Clinicamente, apresentam-se como procidências das paredes vaginais e, ao exame ginecológico, constatam-se graus variados de distopias junto a miomas de diferentes proporções. O diagnóstico é feito pelo exame clínico, ultrassom e estudo urodinâmico quando houver queixa ou observação de incontinência urinária. O tratamento inclui, além da correção do hipoestrogenismo, a cirurgia do leiomioma, do prolapso genital, e havendo incontinência urinária, também a sua correção cirúrgica pela técnica mais adequada.[10]

Gravidez tópica e ectópica são condições que devem ser cogitadas em mulheres durante a menacme que apresentem subitamente queixas de atraso ou irregularidades menstruais, aumento do volume abdominal e dor pélvica, em geral, em uma das fossas ilíacas. Nessas hipóteses, é necessária a realização de ultrassom pélvico ou transvaginal e dosagem das gonadotrofinas coriônicas, que confirmam, ou afastam a possibilidade de gravidez associada a miomas. Caso seja gravidez tópica, recomenda-se aguardar seu término e posteriormente tratar o leiomioma, se ectópica, pode-se tratar simultaneamente ambas as afecções. Na gravidez, a miomectomia é discutível, intervir, ou não, depende da possível lesão à gestação, levando em consideração os riscos associados do procedimento durante a gestação.[5, 26]

Neoplasias malignas devem ser lembradas, quando houver queixa de sangramento genital aumentado, em particular se metrorragia (adenocarcinoma do endométrio, sarcoma) ou sinussorragia (carcinoma do colo do útero), mesmo que, ao exame clínico, constate-se a presença de leiomioma. O ultrassom pélvico e transvaginal, e em casos de dúvida, associar à histerossonografia, é procedimento indispensável. Observando-se alterações sugestivas de processo expansivo, é necessário estudo da cavidade endometrial pela histeroscopia e biópsia para estudo histológico. Colposcopia e colpocitologia oncótica são procedimentos obrigatórios em todas as mulheres, independentemente da idade e queixa, que possibilita o diagnóstico de carcinoma do colo do útero em portadoras de miomatose. Confirmada neoplasia associada ao mioma, o tratamento deve ser orientado de acordo com o tipo e seu estadiamento.[11]

Leiomioma e gravidez

Na gravidez, em decorrência da hipertrofia miometrial, da maior vascularização local e das modificações nos receptores locais aos esteroides, existe a possibilidade de crescimento do mioma. Por outro lado, a atuação de fatores de crescimento local e a própria atividade uterina no trabalho de parto, acrescida da atuação dos princípios endócrinos relacionados à lactação (insulina, hormônio lactógeno placentário e esteroides) e da involução uterina pós-parto, bem como o retorno das condições circulatórias a condições pré-gravídicas, são fatores favorecedores de degeneração do leiomioma.[28, 29, 30]

São mais comuns as benignas, em particular a vermelha e a hialina. A degeneração sarcomatosa, observada em aproximadamente 0,5% dos leiomiomas, ainda é polêmica. É discutido se a malignidade é primária ou secundária à degeneração. Todavia o crescimento é preponderante na avaliação prognóstica, e o crescimento do mioma na gestação só é observado em 20% dos casos, o restante mantém-se inalterado ou diminui.[16]

No diagnóstico da gravidez, é importante conhecer o volume dos nódulos miomatosos e suas respectivas localizações. A ultrassonografia realizada entre 4 e 6 semanas de gestação, objetiva detectar gestação tópica, feto único ou múltiplo, correção de data e vitalidade fetal, além do diagnóstico detalhado do mioma. Esse diagnóstico deve ser feito a tempo de particularizar a assistência e direcioná-la aos dois princípios básicos: o desenvolvimento do útero e o crescimento fetal.[31, 32]

Durante o pré-natal, a associação do leiomioma uterino pode manifestar-se com complicações nas diferentes fases da gestação. No 1º trimestre, ocorre maior probabilidade de sangramento genital e consequente abortamento espontâneo por alteração da receptividade do endométrio ao embrião, principalmente no caso de mioma submucoso. No 2º e 3º trimestres, a depender da localização, no segmento inferior do útero ou no canal cervical, o mioma poderá promover distúrbio no desenvolvimento do útero e no crescimento fetal, o que favorece maiores índices de parto prematuro, descolamento da placenta, apresentação fetal anômala e restrição no crescimento fetal. O mioma poderá causar graus variados de compressão fetal quando submucoso. No mioma subseroso, as atenções se voltam para o risco de torção (em caso de pedículo longo) ou de necrose decorrente de distúrbio circulatório local. Em ambos os casos, o quadro clínico será de abdome agudo e a laparotomia poderá ter indicação.[33, 34]

Dependendo do comportamento clínico habitual do mioma, a ultrassonografia deverá ser analisada mensalmente e, a partir da 26ª semana de gestação, deverá ser complementada pela dopplerfluxometria, visando não somente estudar a circulação feto-placentária, mas também eventual presença do acretismo placentário, mais frequente após miomectomia.[16]

Condutas clínicas conservadoras durante a gestação, na tentativa de minimizar o crescimento do leiomioma, se mostraram inoperantes. Assim, inclui-se a indometacina e outros anti-inflamatórios não hormonais. A miomectomia, durante o pré-natal, poderá ser indicada caso não haja resolução dos sintomas com tratamento clínico e na presença de mioma subseroso pediculado, com pedículo longo e base menor que 5 cm de diâmetro, cuja remoção não trará maiores riscos maternos e/ou fetais.[16]

A maior incidência de acretismo placentário e de atonia uterina se dá no 3º e 4º período do parto, independente da via. A assistência ao parto deve obedecer a preceitos básicos obstétricos, sendo reservada a indicação primária para cesárea em casos de extensa miomatose ou de leiomioma cervical atuando como tumor prévio. Durante o parto, deverá ser evitada a miomectomia, pelos riscos de hemorragia, exceto em situações especiais, nas quais os miomas estão localizados no segmento uterino dificultando a histerotomia segmentar transversa.[16]

Leiomioma na pós-menopausa

O crescimento dos leiomiomas é estrogênio-dependente, sendo demonstrada maior concentração de receptores de estrogênio em miomas que no miométrio normal. Portanto, existe uma tendência natural que haja diminuição no volume no período de pós-menopausa.[16]

O sangramento pós-menopausal é um importante problema observado no cuidado clínico, podendo acontecer em até 10% das mulheres nesse período, levando muitas vezes a procedimentos diagnósticos invasivos.[16]

Tradicionalmente, a reposição hormonal passou a ser contraindicada na sua forma cíclica em portadoras de miomatose. Essas mulheres somente poderiam receber reposição hormonal contínua. A ação da progesterona teria efeito protetor sobre o desenvolvimento dos miomas.[16]

Considerações Finais

A miomatose representa a neoplasia benigna uterina mais frequente. É rara antes do menacme e geralmente regride após a menopausa. Contém quantidade variável de tecido conjuntivo fibroso e é respondível a hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona), além de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento. Tamanho, número e a localização são características que se relacionam diretamente com os sintomas. A intervenção deve ser individualizada, baseada no quadro clínico da paciente e nos seus desejos futuros obstétricos.

Novas medicações em estudo, como antagonistas de GnRH, inibidores de aromatase, antiprogestágenos, DIU medicados, novas progesteronas e técnicas, como crimiólise, ligadura endoscópica de artérias uterinas, alcoolização e ablação por radiofrequência, podem abrir novas perspectivas para o tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bozzini, N. et al. Leiomioma uterino. In: Lopes, AC. **Diagnóstico e tratamento**. Volume 3. Barueri: Atheneu, 2019.

2. Corleta, HE; Chaves, EBM; Capp, E. **Miomas Uterinos**. In: Freitas, F. et al. **Rotinas em Ginecologia.** 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

3. Costa, AR. Massa pélvia: Massas uterinas e anexiais benignas. In: Oliveira, CF. **Manual de Ginecologia:** Volume I. Portugal: Permanyer, 2009.

4. Passos, EP; et al. **Rotinas em Ginecologia**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

5. Hoffman, B. et al. Massa pélvica. In: Hoffman, B; Schorge, JO; Schaffer, JI. **Ginecologia de Willians.** Porto Alegre: AMGH, 2014.

6. FIGO classification system for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Munroet al., 2015.Descrição ultrassonográfica dos achados miometriais MUSA. Campinas. 2016. Disponível em: https://drpixel.fcm.unicamp.br/conteudo/descricao-ultrassonografica-dos-achados-miometriais-musa. Acesso em: 10 jun. 2021.

7. Schunemann, EJ. et al. Novos conceitos e revisão atualizada sobre sarcomas uterinos. **Femina,** Rio de janeiro, v. 40, n. 3, maio/jun. 2012.

8. Barcelos NB, Souza VG, Assis NL, Pinto SA, Carvalho PHA, Miranda CSS, et al. Estudo clinico-patológico de leiomioma uterino atípico e cístico: uma entidade rara. **J. Bras. Patol. Med. Lab**. 57(1):1-5, 2021.

9. Cardoso, AB. et al. Frequência e fatores associados ao leiomioma uterino. **Revista pesquisa e extensão em saúde**, Criciúma, v. 4, n. 1, Dez.2008.

10. Lopes, AC. **Diagnóstico e tratamento**. Volume 3. Barueri: Atheneu, 2019.

11. Faria, J; Godinho, C; Rodrigues, M. Miomas uterinos: Revisão da literatura. **ActaObstetrica e Ginecológica Portuguesa**, Portugal, v. 2, n. 3, p. 131-142. 2008.

12. Freitas, F. et al. **Rotinas em Ginecologia.** 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

13. Miranda, DLP; Dórea, CM; Bastos, ARD; Neves, ARS; Landeiro, LCG. Leiomioma uterino associado a CA125 > 2000 u/ml. **Relatos Casos Cir.** 2020; 6 (3): e2639.

14. Corrêa, FJS. **Abordagem atual no tratamento do mioma uterino**. Disponível em: http://www.fertilcare.com.br/wp-content/uploads/2015/09/1jornal_saude_anchieta_no___3_2007_05.pdf. Acesso em: 10 jun. 2021.

15. Silveira, MIC. **O papel da embolização das artérias uterinas no tratamento dos fibromiomas e suas implicações na fertilidade**. 2011. 33f. Dissertação de mestrado. Universidade do Porto – Instituto de ciências biomédicas Abel Salazar. Porto, Portugal. 2011.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. CONITEC. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: leiomioma de útero**. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT__leiomioma_de_utero__CP_35_2017_1.pdf. Acesso em: 10 jun. 2021.

17. Corleta, HE. Tratamento atual dos miomas. **RevBras Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 6, p. 324-328, jun. 2007.

18. Boosz AS, Reimer P, Matzko M, Römer T, Müller A. **DtschArztebl Int**. 111 (51-52): 877-83, Dec 22, 2014.

19. Stewart, EA. **Uterine fibroids (leiomyomas):** Treatment overview. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-treatment-overview. Acesso em: 19 jun. 2021.

20. Lethaby, A; Vollenhoven, B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). **BMJ ClinEvid**. 2015.

21. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. **Fertil Steril**. 91 (4): 1215-23, 2009.

22. Dariushnia SR et al. Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata. **J Vasc Interv Radiol**. 25 (11): 1737-47, nov. 2014.

23. Castilho, AVB; Szjenfeld, D; Nalli, D; Fornazari, V; Moreira, AC; Medeiros, RB. A Study of Radiation Doses to the Patient and Medical Team at Embolization Procedures. **JournalofRadiationProtectionandResearch**, 44(3), 2019.

24. Toor SS, Jaberi A, Blair Macdonald D, McInnes MDF, Schweitzer ME, Rasuli P. Complication rates and effectiveness of uterine artery embolization in the treatment of symptomatic leiomyomas: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Roentgenology,** 199 (5): 1153-63, 2012.

25. Martin J, Bhanot K, Athreya S. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta analysis. **CardiovascIntervent Radiol**. 36(2): 395-402, 2013.

26. Machado PCR, et al. Efeitos do leiomioma uterino na fertilidade e gestação. **Rev. Eurp**, 2 (1): 31-35, 2010.

27. Boclin KLS, Faerstein E. Prevalência de diagnóstico médico autorrelatado de miomas uterinos em população brasileira: Padrões demográficos e socioeconômicos no Estudo Pró-Saúde. **Rev. BrasEpidemiol**, 16 (2): 301-313, 2013.

28. Laughlin SK, et al. Prevalence of Uterine Leiomyomas in the First Trimester of Pregnancy: An Ultrasound Screening Study. **Rev. ObstetGynecol**, 3: 630-635, 2009.

29. Leite GKC, et al. Miomectomia em gestação de segundo trimestre: relato de caso. **RevBrasGinecolObstet**, 32 4: 198-201, 2010.

30 Chen CM, Novo JLVG. Leiomioma uterino e atonia uterina pós-parto: relato de caso. **RevFacCiêncMéd Sorocaba**. 20 (2): 113-5, 2018.

31. Pinheiro GS. A contribuição da ultrassonografia no diagnóstico do Mioma Uterino. **News**: Artigos Cetrus, ano VII. 2015.

32. Brito, LGO. Novos paradigmas no tratamento do Leiomioma Uterino. **PROAGO**. 12(1):9-13, 2015.

33. Brasileiro, GF. **Leiomioma**. Bogliolo. Patologia. São Paulo: Guanabara Koogan, 2016.

34. Peixoto, S. **Manual de assistência pré-natal**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2014.

CAPÍTULO 14

PÓLIPOS ENDOMETRIAIS

Simone Madeira Nunes Miranda

1. INTRODUÇÃO

Com o avanço dos métodos de imagem, principalmente transdutores vaginais de alta resolução, o diagnóstico dos pólipos endometriais tem sido cada vez mais frequente tanto em mulheres sintomáticas como assintomáticas, no menacme e na pós-menopausa. Mas qual o real significado desse diagnóstico?

Os pólipos endometriais são projeções focais do endométrio, de natureza benigna, séssseis ou pediculadas que fazem protrusão para a cavidade endometrial, podendo ser múltiplos ou solitários, constituídos por proporções variadas de glândulas, estroma e vasos sanguíneos, podendo ter o padrão histológico do epitélio de revestimento ou o padrão estromal.[1]

A real incidência dos pólipos endometriais é de difícil definição, uma vez que eles estão presentes muitas vezes em mulheres assintomáticas. Para os pólipos sintomáticos, a incidência parece aumentar com a idade, sendo raros em adolescentes e mais comuns na peri e pós-menopausa, variando essa incidência ao redor de 25% das mulheres.[2,3,4] Em casuísticas de mulheres com sangramento uterino anormal, o achado de pólipos endometriais pode chegar até 50%.[5,4]

O interesse no estudo dos pólipos endometriais reside naqueles sintomáticos, ou seja, os que causam sangramento uterino anormal, os que possam estar associados à infertilidade, mas principalmente no entendimento da sua relação com o potencial de malignidade, mesmo que essa possibilidade seja considerada relativamente baixa. O risco de malignidade tem sido muitas vezes a principal justificativa para a remoção cirúrgica dos pólipos endometriais.

2. FISIOPATOLOGIA

Não há consenso sobre a história natural dos pólipos endometriais e seu real significado patológico.[6] Vários estudos apontam para a associação dos pólipos endometriais com variações

na expressão de receptores de estrogênio e progesterona e Ki-67, embora não haja consenso sobre esse significado quanto à existência dos pólipos ou mesmo sua transformação maligna. [7,8]

O crescimento dos pólipos endometriais tem sido associado à perda do seu mecanismo pró-apoptótico, associado à hiperexpressão do gene bcl-2.[9,10] Essa alteração parece estar relacionada ao hiperestrogenismo, uma vez que o estrogênio aumenta a expressão do bcl-2.[11,12]

A formação dos pólipos endometriais pode também ser resultante de resposta inflamatória crônica localizada no endométrio e aumento de fatores angiogênicos. A COX-2, uma enzima essencial na produção de prostaglandinas pelos mastócitos, foi encontrada em níveis significativamente mais altos em pólipos endometriais. O processo inflamatório resulta em neoformação de vasos sanguíneos e crescimento tecidual, e a quantidade de mastócitos encontrada nos pólipos endometriais foi 7 vezes maior que endométrio normal.[13,14]

3. FATORES DE RISCO PARA PÓLIPOS ENDOMETRIAIS

São considerados fatores de risco para o surgimento de pólipos endometriais os próprios níveis de estrogênio endógeno e exógeno. Assim sendo, as mesmas condições clínicas que contribuem para a hiperplasia do endométrio, como obesidade, hipertensão arterial, diabetes e síndrome dos ovários policísticos, poderiam contribuir também para o surgimento dos pólipos endometriais.[15]

A terapia de reposição hormonal pode ser considerada um fator de risco, principalmente quando usada com estrogênios isolados, em maiores doses ou associada a progestágenos menos potentes sobre o endométrio.[16]

O tamoxifeno também tem sido considerado, em diferentes estudos, como fator de risco para a ocorrência de pólipos endometriais. No tecido endometrial, o tamoxifeno age como agonista estrogênico de baixa potência, aumentando o risco de pólipos endometriais, hiperplasia (4% a 30%) e até adenocarcinoma (2 a 3x maior).[17,18]

A obesidade tem sido considerada fator de risco para pólipos endometriais pelo aumento dos níveis de estrogênio endógeno resultante da conversão periférica pelos altos níveis de aromatase.[19]

Mulheres com síndrome de Lynch podem ter uma incidência aumentada de pólipos endometriais em comparação com a população em geral, possivelmente acompanhada por risco aumentado de câncer endometrial associado.[20]

Em contrapartida, um grande estudo dinamarquês com 686 pacientes mostrou diminuição na prevalência de pólipos endometriais em mulheres no menacme usuárias de anticoncepcionais, 2,1%, comparado a 5,8% nas não usuárias.[17]

4. CLASSIFICAÇÃO DOS PÓLIPOS ENDOMETRIAIS

Embora os pólipos endometriais sejam de difícil caracterização apenas pela aparência histeroscópica, a classificação de Vanni et al, 1993, parece sugerir alguma correlação. Assim sendo, pode-se tentar agrupar os pólipos por sua aparência em:[21]

Fibrosos ou fibrocísticos

Apresentam aspecto atrófico, com predomínio de estroma fibroso. Costumam ser uma forma evolutiva (regressiva) do pólipo funcional ou hiperplásico. Frequente em idosas.

Figura 1. Pólipo endometrial grande de aspecto fibrocístico.

Funcionais ou mucosos

Apresentam características semelhantes ao endométrio circundante. Quando pequenos, podem descamar com a menstruação. São os mais passíveis de regressão espontânea ou mediante tratamento hormonal.

Figura 2. Pólipo endometrial pequeno de aspecto mucoso .

Adenomatosos

Estroma predominante de músculo liso (podem ser confundidos com miomas submucosos).

Hiperplásicos

Apresentam proliferação de glândulas endometriais hiperplásicas, diminuindo a relação glândula/estroma. Podem ter vascularização aumentada e irregular. Podem eventualmente apresentar atipias e, portanto, risco de malignidade. São formas menos comuns e encontradas geralmente na pós-menopausa.

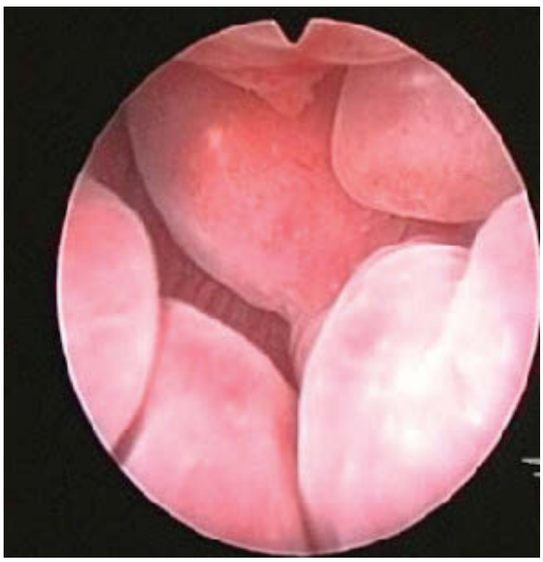


Figura 3. Múltiplos pólipos endometriais que sugerem padrão hiperplásico.

5. RISCO DE MALIGNIDADE EM PÓLIPOS ENDOMETRIAIS

A taxa de malignidade de pólipos endometriais oscila em vários estudos ao redor de 1%, variando de 0,5% a 3,0% quando se estuda populações específicas, sendo o risco maior em pacientes na pós-menopausa e que apresentam sangramento uterino anormal (SUA).[22,23,24]Os subtipos histológicos mais comuns são o adenocarcinoma endometrioide, associado com hiperplasia pré-existente, cujo prognóstico se relaciona ao estadiamento e ao adenocarcinoma seroso, sendo esse último de pior prognóstico. São outros possíveis fatores de risco descritos na literatura em associação à malignidade, além da idade avançada e presença de sangramento, também a obesidade, hipertensão, diabetes, tamanho grande do pólipo, uso de tamoxifeno e uso de terapia hormonal.[23,24] Obesidade seria uma condição associada ao hiperestrogenismo, porém a hipertensão e o diabetes, possíveis características associadas à obesidade e provavelmente sem correlação direta com a malignização.[23,24]

Em estudo com 766 pacientes com pólipos endometriais e análise histopatológica, os fatores de risco associados à malignidade foram pós-menopausa, tamanho do pólipo (maior que 1,0 cm) e presença de SUA.[25] Em 2011, estudo envolvendo 1011 pacientes com pólipo endometrial encontrou 1,3% de caso com câncer de endométrio, e o único fator associado foi o status menopausal.[26]

O tamanho do pólipo em alguns estudos foi considerado um fator de risco de progressão maligna / pré-maligna em pacientes assintomáticas. Há uma tendência na literatura para se considerar a conduta de exérese para pólipos maiores de 1,5 cm.[27]

Em estudo prospectivo, por nós desenvolvido, com 160 mulheres na pós-menopausa com pólipos endometriais, a taxa de malignidade foi de 3,7% e esteve em todos os casos associada à presença de sangramento e ao tamanho grande dos pólipos.[28]

Em revisão sistemática de 17 estudos observacionais, incluindo mais de 10.000 mulheres, concluiu-se que a incidência de pólipos malignos foi significativamente maior na pós-menopausa

(5,4% versus 1,7%) e na presença de sangramento (4,2% versus 2,2%), vale ressaltar que essas características são as mesmas associadas a câncer de endométrio na ausência de pólipos.[29]

6. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A maioria dos pólipos endometriais são assintomáticos e resultantes de achados de exames de imagem, principalmente ultrassonografia transvaginal, realizados frequentemente com outras indicações ou considerados exames de "rotina". Segundo levantamento de Dreisler et al, 82% das mulheres com pólipos endometriais eram assintomáticas.[17] As repercussões clínicas mais frequentemente associadas aos pólipos endometriais são o SUA chegando a 50%[30,31] e a associação com infertilidade até 35%.[32]

Quando presente, o principal sintoma relacionado aos pólipos endometriais é o sangramento uterino anormal, que pode variar desde sangramento intermenstrual de pequena intensidade até o aumento do fluxo e/ou duração da menstruação. Na pós- menopausa, o sangramento pode estar presente em geral em pequena intensidade ou manifestar-se com o uso da reposição hormonal. Outro sintoma pode ser o sangramento durante a relação sexual quando o pólipo pediculado chega a se exteriorizar através do orifício externo do colo uterino. Em pacientes com SUA, o pólipo endometrial pode estar presente em até 50% dos casos.[5,4] Acredita-se que o sangramento causado pelo pólipo esteja relacionado à congestão estromal, estase venosa e necrose apical.[33]

Outro sintoma que pode estar associado à presença de pólipo endometrial é a infertilidade, podendo atuar como fator mecânico a ocluir óstios tubários ou o orifício interno do colo, mas, principalmente, sua presença parece interferir com o endométrio, possivelmente por efeito "inflamatório" local ou outras alterações bioquímicas.[34] A exata relação causal permanece incerta. Alguns estudos mostram até 38% de associação de infertilidade e pólipos endometriais além de melhores taxas de gravidez, inclusive de implantação embrionária após polipectomia histeroscópica.[32,34]

Pólipos endometriais não parecem estar associados a abortamentos espontâneos ou a desfechos obstétricos desfavoráveis.

7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico de pólipos endometriais sem a ajuda de exames complementares só é possível nas raras vezes em que o pólipo se encontra exteriorizado na ectocérvice e, portanto, visível ao exame especular do colo.

O exame complementar mais simples, menos invasivo e de alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do pólipo endometrial é a ultrassonografia transvaginal. Os pólipos se apresentam como lesões hiperecogênicas de contornos regulares, algumas vezes com glândulas de aspecto cístico de permeio. Sua visualização pode ser prejudicada na fase secretora do ciclo menstrual. Na pós-menopausa, os pólipos podem ser vistos apenas como espessamento

endometrial com característica inespecífica ou como espessamento focal do endométrio.[35] A associação com o Doppler colorido aumenta a capacidade diagnóstica, ao identificar um vaso único nutrindo o pólipo.[36] A ultrassonografia transvaginal e o doppler não ajudam, porém, no diagnóstico diferencial entre pólipo benigno e maligno. A infusão de solução salina durante a ultrassonografia, ou seja, a histerossonografia, permite a visualização ainda melhor, com a delimitação mais nítida do pólipo, pelo contraste com a solução salina, permitindo ainda a melhor mensuração e a visualização de pequenos pólipos antes não identificados.[35,36]

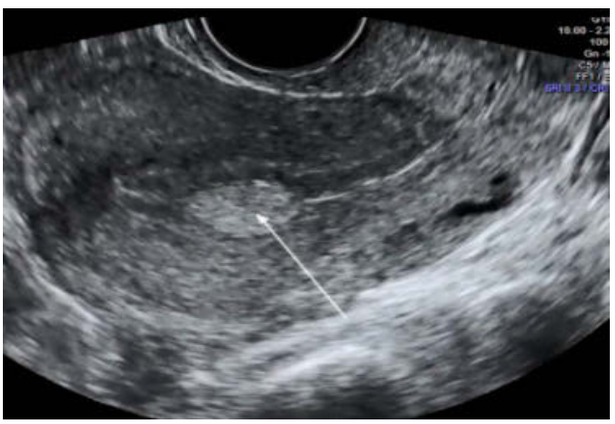


Figura 4. Pólipo endometrial visto à ultrassonografia (hiperecogênico).

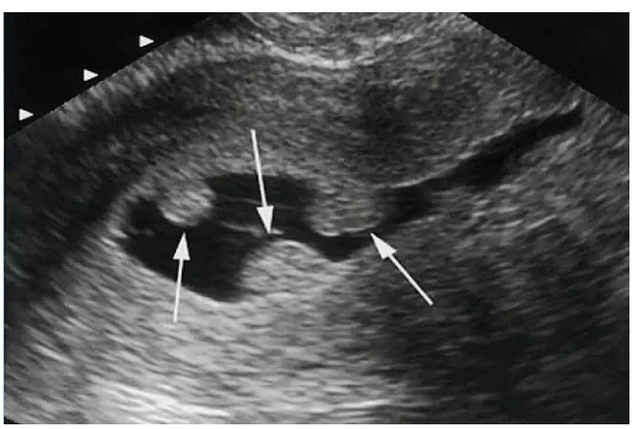


Figura 5. Pólipos endometriais vistos à histerossonografia.

A histeroscopia diagnóstica tem sido considerada o padrão ouro para o diagnóstico do pólipo endometrial, uma vez que permite a visualização direta do interior da cavidade uterina. Trata-se de procedimento ambulatorial na sua imensa maioria, embora mais invasivo e podendo trazer desconforto e dor para algumas pacientes. A histeroscopia diagnóstica pode ser realizada com soro fisiológico ou gás carbônico e, ao final do procedimento, a depender da indicação, pode se realizar a biópsia endometrial dirigida. Pode haver dificuldade técnica para visualização principalmente na presença de sangramento durante o procedimento.

Uma revisão sistemática de literatura para o diagnóstico de pólipos endometriais em mais de 5000 mulheres mostrou sensibilidade de 91% para a ultrassonografia transvaginal, 95% para a histerossonografia e 90% para a histeroscopia diagnóstica, sendo a especificidade de

90%, 92% e 93% respectivamente para os mesmos exames.[37] Vale salientar que os resultados mencionados comportam variações relacionadas ao equipamento utilizado e ao treinamento do observador.

A ultrassonografia 3D não parece conferir benefícios adicionais aos exames já mencionados, e a RNM não se mostrou um exame com boa sensibilidade para o diagnóstico de pólipos endometriais.[38]

Por fim, a confirmação do diagnóstico do pólipo endometrial é histopatológica e obtida através da remoção dele. A análise histológica é mandatória para a exclusão de atipias ou malignidade nos casos suspeitos.

8. CONDUTA

A conduta nos pólipos endometriais na maioria dos casos está na dependência de uma tríade: presença de sangramento anormal, risco de malignidade e infertilidade associada. Ressaltando que a presença de sangramento reforça a possível associação com malignidade, principalmente na pós-menopausa.

Há consenso de que os pólipos endometriais sintomáticos, isto é, que apresentam sangramento, tanto no menacme como na pós-menopausa, devam ser removidos, não só com o objetivo de alívio dos sintomas, como também para a exclusão de malignidade.[15]

Há tendência de que os pólipos endometriais associados à infertilidade também sejam removidos, uma vez que a polipectomia parece melhorar o desfecho reprodutivo, embora não haja consenso e ainda sejam discutidos critérios como tamanho e localização.[32]

Nos demais casos, a remoção dos pólipos endometriais assintomáticos guarda correlação com o potencial risco de malignidade. Assim sendo, apesar de ainda haver controvérsia, na pré-menopausa, podem-se estabelecer os seguintes critérios para polipectomia: pacientes com fatores de risco associados para hiperplasia e câncer de endométrio, pólipos grandes (> 1,5 cm) e múltiplos. Pólipos endometriais assintomáticos e menores que 1,0 cm em mulheres na pré-menopausa seriam passíveis de conduta expectante pelo baixo risco e pela possibilidade de regressão espontânea (25%).[15]

Para mulheres assintomáticas na pós-menopausa, alguns autores recomendam a remoção sistemática dos pólipos pelo risco de malignidade e respaldados pelo baixo risco do procedimento[15], enquanto outros defendem a manutenção dos critérios já mencionados para a pré-menopausa, ou seja, pólipos pequenos (<1,0 cm), únicos e sem outros fatores de risco para câncer de endométrio poderiam ser acompanhados, pelo baixo risco de malignidade.[33,37] Concorda-se com o racional de que a conduta nesses casos deve ser individualizada, levando em consideração a presença dos fatores acima mencionados, o aspecto dos pólipos à histeroscopia (pólipos fibrocísticos de aspecto atrófico teriam menor potencial de risco) e o risco cirúrgico individual de cada paciente.

Não há consenso na literatura sobre como deve ser mantido o seguimento das pacientes com pólipos endometriais e conduta expectante. Certamente, o surgimento da presença de sangramento deve ser o principal sinal de alerta.

Uma vez indicada a polipectomia, essa deve ser feita preferencialmente pela via histeroscópica (sob visão direta). Em alguns casos, o procedimento pode ser feito em nível ambulatorial, quando se dispõe de material específico para tal e as condições da paciente permitam realizá-lo com o mínimo possível de desconforto.

Em nosso meio, a polipectomia é realizada comumente em nível hospitalar, sob anestesia e com a utilização do ressectoscópio.

Em pacientes com tendência à recidiva dos pólipos endometriais, após a polipectomia, o uso do Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (SIL) parece ter bons resultados para evitar recidivas. No caso de pólipos pequenos no menacme, o uso da progesterona por qualquer via, mas principalmente pelo SIL, parece contribuir para a regressão do pólipo.[39]

No momento, mesmo com os avanços no conhecimento, muitas mulheres são sistematicamente submetidas a procedimentos cirúrgicos para remoção de pólipos endometriais, o que implica custos, preocupações e riscos operatórios. Certamente, o melhor conhecimento sobre os verdadeiros fatores de risco envolvidos deve contribuir cada vez mais para a percepção com maior clareza de quais pólipos devem de fato ser removidos e quais representam achados inocentes que podem ser seguidos, assim como tantos outros achados de exames na Medicina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reslová T, Tosner J, Resl M, et al. Endometrial polyps. A clinicalstudyof 245 cases. *ArchGynecolObstet*1999; 262(3–4):133 a 139

2. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnosticallyusefulhistopathologicfeatureof endometrial polyp: thelongaxisof endometrial glandsarranged parallelto surface epithelium. Am J SurgPathol. 2004;28:1057-62.

3. Peterson WF, Novak ER. Endometrial polyps. ObstetGynecol. 1956;8:40-9.Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polypsaffectuterine receptivity. FertilSteril. 2011;95(8):2690-2.

4. Bel S, Billard C, Godet J, Viviani V, Akladios C, Host A, et al. Risk ofmalignancyonsuspicionofpolyps in menopausalwomen. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2017;216:138-42.

5. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jørgensen H, Langebrekke A, Istre O.Hysteroscopicresectionofsymptomaticandasymptomatic endometrialpolyps. J MinimInvasiveGynecol. 2007;14(2):189-94.

6. Njume Peter Nijkang, Lyndal Anderson, Robert Markham, Frank Manconi.Endometrial polyps: Pathogenesis,sequelaeandtreatment. SAGE Openmedicine.2019;(7):1-12.

7. Peng X, Li T, Xia E, et al. A comparisonofoestrogen receptorandprogesterone receptor expression in endometrial polypsandendometriumofpremenopausalwomen. *J ObstetGynaecol*2009; *29*(4): 340–346.

8. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, et al. Estrogenandprogesteronereceptorexpression in endometrial polyps. *Int JGynecolPathol*1996; 15(4): 345–348.

9. Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-basedhysteroscopies prior to in vitrofertilization: feasibilityandfindings. JSLS. 2004;8:103-7.

10. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SRG. The differenceexpressionofestrogenreceptors, progesteronereceptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrialpolyps. BJOG. 2003;110:794-8.

11. McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Are endometrial polypsfrom pre-menopausalwomen similar to post-menopausal women?An immunohistochemical comparison of endometrial polypsfrompre- andpostmenopausalwomen. Maturitas. 2006;54:277-84.

12. Mertens HJ, Heineman MJ, Evers JL. The expressionofapoptosisrelatedproteins Bcl-2 and Ki67 in endometriumofovulatory menstrual cycles.GynecolObstet Invest. 2002;53:224-30.

13. Erdemoglu E, Guney M, Karahan N, et al. Expression ofcyclooxygenase-2,matrix metalloproteinase-2 andmatrixmetalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausalendometrial polyps. *Maturitas*2008; 59(3): 268–274.

14. Al-Jefout M, Black K, Schulke L, et al. Novel findingof highdensityofactivatedmastcells in endometrial polyps. *FertilSteril*2009; 92(3): 1104–1106.

15. StewartEA.EndometrialPolyps. Upto Date,2021 https://www.uptodate.com/contents/endometrial-polyps

16. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, et al. The role ofhormonereplacementtherapy in endometrial polypformation. Maturitas 2005; 50:231.

17. Dreisler E, StampeSorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalenceof endometrial polypsand abnormal uterine bleeding in a Danishpopulationaged 20-74years.UltrasoundObstetGynecol. 2009;33:102-8.

18. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E. Tamoxifen and the uterus and endometrium (letter). Lancet. 1989;1:375.

19. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, et al. Body mass index isanindependentriskfactor for thedevelopmentof endometrial polyps in patientsundergoing in vitro fertilization. FertilSteril 2009; 91:1056.

20. Lécuru F, Metzger U, Scarabin C, et al. Hysteroscopicfindings in womenatriskof HNPCC. Resultsof a prospectiveobservationalstudy. FamCancer 2007; 6:295.

21. Vanni R, Dal Cin P, Marras S, Moerman P, Andria M, Valdes E, et al.Endometrial polyp: anotherbenign tumor characterizedby 12q13-q15changes. CancerGenetCytogenet. 1993;68(1):32-3.

22. Perez-Medina T, Martinez O, Folgueira G, Bajo J. Which endometrial polypsshouldberesected? J Am AssocGynecolLaparosc. 1999;6(1):71-4.

23. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, et al. Clinicalparameterslinkedwithmalignancy in endometrial polyps. *Climacteric*2009; 12(5): 454–458.

24. Karakaya BK, Ozkan NT, Kansu-Celik H, et al. Malignancyriskof endometrial polypsamonggeriatricwomen. *Int JGerontol*2018; 12(3): 215–217.

25. Wang JH, Zhao J, Lin J. Opportunitiesandriskfactors for premalignantandmalignanttransformationof endometrial polyps: management strategies. JMinimInvasiveGynecol. 2010;17(1):53-8.

26. Wethington SL, Herzog TJ, Burke WM, Sun X, Lerner JP, Lewin SN, et al. Riskandpredictorsofmalignancy in womenwith endometrial polyps. Ann SurgOncol.2011;18(13):3819.

27. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, et al. Howoftenare endometrial polypsmalignant in asymptomaticpostmenopausalwomen? A multicenterstudy. Am J ObstetGynecol. 2009;200(3):235.e1-6.

28. MirandaSM, Gomes MT, Silva ID, Girão MJ. Endometrial Polyps: Clinicalandepidemiologicalaspectsandanalysisofpolymorfisms. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.2010;32(7):327-333.

29. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenicpotentialof endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. ObstetGynecol2010; 116:1197.

30. Tjarks M and Van Voorhis BJ. Treatmentof endometrial polyps.*ObstetGynecol*2000; 96(6): 886–889.

31. Cohen MA, Sauer MV, Keltz M, et al. Utilizin groutinesonohysterographytodetectintrauterinepathologybeforeinitiatinghormonereplacementtherapy. *Menopause*1999; 6(1):68–70.

32. Shokeir TA, Shalan HM and El-Shafei MM. Significanceofendometrial polypsdetectedhysteroscopically in eumenorrheicinfertilewomen. *J ObstetGynaecol Res* 2004; 30(2): 84–89.

33. Costa-Paiva L, Godoy Jr CE, Antunes Jr A, Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-NetoAM. Risk ofmalignancy in endometrial polyps in premenopausalandpostmenopausalwomenaccordingtoclinicopathologiccharacteristics.Menopause. 2011;18(12):1278-82.

34. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, et al. Glycodelinlevelsin uterineflushings and in plasma ofpatientswithleiomyomasandpolyps: implications for implantation. *Hum Reprod*2002; 17(10): 2742–2747.

35. LaTorre R, De Felice C, De Angelis C, et al. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps: a comparison with two dimensional and three dimensional contrast sonography.*ClinExpObstetGynecol*1999; 26(3–4): 171–173.

36. Lieng M, Qvigstad E, Dahl GF, et al. Flowdiferences between endometrial polypsandcancer: a prospectivestudyusingintravenouscontrast-enhanced transvaginal color flowDoppler andthree-dimensional power Doppler ultrasound.*UltrasoundObstetGynecol*2008; 32(7): 935–940.

37. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, et al. Diagnosisand management ofendometrial polyps: a critical review oftheliterature. J MinimInvasiveGynecol 2011; 18:569.

38. Balcacer P, Cooper KA, Huber S, et al. MagneticResonanceImagingFeaturesof Endometrial Polyps: FrequencyofOccurrenceandInterobserverReliability. J ComputAssistTomogr 2018; 42:721.

39. Wada-Hiraike O, Osuga Y, Hiroi H, et al. Sessilepolyps and pedunculatedpolyps respond differently to oral contraceptives.*GynecolEndocrinol*2011; 27(5): 351–355.

CAPÍTULO 15

TUMORES ANEXIAIS

Álvaro José de Morais Araújo
Morgana Eulálio Barreto Soares Araújo

1. INTRODUÇÃO

Os tumores anexiais podem surgir nas diferentes fases da vida da mulher. As neoplasias ovarianas derivadas de células germinativas são mais comuns na infância e adolescência. Na vida adulta e reprodutiva, são mais encontrados os tumores benignos de ovário, os cistos foliculares e paraovarianos, e as lesões tubárias, como gravidez ectópica tubária, abscessos tubários e hidrossalpinge. As neoplasias ovarianas malignas são a maioria dos tumores na pós-menopausa.[1]

As massas anexiais, sejam elas císticas ou sólidas, são as responsáveis por procedimentos cirúrgicos em cerca de 10% das mulheres. Os índices diagnósticos aumentaram com o advento e expansão dos exames de imagem, principalmente da ultrassonografia. Durante o período da pré-menopausa, quase todas as massas são de origem benigna, com incidência de apenas 1:1000 de tumores malignos. As massas ovarianas benignas podem ser, principalmente, cistos funcionais, endometriomas, cistoadenoma seroso, cistoadenoma mucinoso, teratoma maduro e abcesso tubo-ovariano. A maior parte delas são assintomáticas e diagnosticadas incidentalmente, podendo ser candidatas a uma conduta expectante.[2]

A incidência real de massas anexiais na população geral é desconhecida, já que a maioria é assintomática e não diagnosticada. Elas geralmente são detectadas no exame clínico ou por meio de métodos de imagem.[3]

2. EMBRIOLOGIA E ANATOMIA

Às cinco semanas de gestação, espessamentos do revestimento da cavidade posterior do corpo embrionário, o epitélio celômico, dão origem às cristas genitais. A proliferação do mesênquima leva à formação das gônadas indiferentes primordiais. As células mesonéfricas invadem simultaneamente o mesênquima e as células germinativas primordiais. Elas fazem uma

longa jornada que começa em seu local de origem no saco vitelino e levam as células ao longo do intestino embrionário distal e da parede posterior da cavidade do corpo embrionário. Os diferentes tipos de tumor que surgem no ovário estão relacionados aos diferentes tipos de células presentes nesse estágio de desenvolvimento: células epiteliais celômicas, mesenquimais, mesonéfricas e germinativas.[4]

No adulto, os ovários são estruturas planas, nodulares e ovais que medem entre 3 cm e 5 cm em sua maior dimensão e pesam entre 2 g e 4 g. Eles são suspensos por dobras peritoneais e ligamentos em cada lado do útero e fixados na parte detrás do ligamento largo do útero, atrás e abaixo das tubas uterinas. Uma única camada de células, o epitélio de superfície, que é derivado do epitélio celômico, reveste sua superfície externa. Um tecido denso e fibroso, o estroma, que é derivado do mesênquima, constitui a maior parte de sua substância interna. As células germinativas, também conhecidas como oócitos, estão localizadas próximo à periferia do estroma. As células da granulosa, células especializadas de provável origem mesonéfrica derivadas dos cordões sexuais, circundam as células germinativas que formam os folículos. O estroma imediatamente ao redor dos folículos se diferencia em células alongadas, conhecidas como células da teca. Quando estimuladas, as células da teca acumulam lipídios abundantes em seu citoplasma por um processo conhecido como luteinização. O ovário também contém células do hilo (que são idênticas às células de Leydig) especializadas na produção de hormônios. A rete ovarii é uma rede de cordões celulares e tubos.[5]

A maioria dos tumores ovarianos pode ser classificada em três tipos principais: estromais epiteliais de superfície, estromais de cordão sexual e de células germinativas. Os tumores também podem combinar vários subtipos e são denominados de mistos.[6]

3. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DAS NEOPLASIAS OVARIANAS

Quadro 1. Classificação Histológica (Neoplasias Ovarianas)

1. Tumores epiteliais estromais de superfície
   - 1.1 Tumores serosos: benignos, borderline, malignos
   - 1.2 Tumores mucinosos, tipo endocervical e tipo intestinal: benignos, borderline, malignos
   - 1.3 Tumores endometrioides: benignos, borderline, malignos, estromais epiteliais e estromais
   - 1.4 Tumores de células claras: benignos, borderline, malignos
   - 1.5 Tumores de células de transição: tumor de Brenner, tumor de Brenner de malignidade limítrofe, tumor de Brenner maligno, carcinoma de células de transição (tipo não Brenner)
   - 1.6 Tumores de células escamosas
   - 1.7 Tumores epiteliais mistos (especificar componentes): benigno, limítrofe, maligno
   - 1.8 Carcinoma indiferenciado

2. Tumores estromais de cordão sexual
   2.1 Tumores de células do estroma da granulosa: tumores de células da granulosa, grupo tecoma - fibroma
   2.2 Tumores de células sertoli - estromais, androblastomas: bem diferenciado, tumor de células Sertoli - Leydig de diferenciação intermediária, tumor de células Sertoli -Leydig fracamente diferenciado (sarcomatoide), retiforme
   2.3 Tumor de cordão sexual com túbulos anulares
   2.4 Ginandroblastoma
   2.5 Não classificado
   2.6 Tumores de células esteroides (lipídicas): luteomaestromal, tumor de células de Leydig, não classificado

3. Tumores de células germinativas
   3.1 Disgerminoma: variante - com células sinciciotrofoblásticas
   3.2Tumores do saco vitelino (tumores do seio endodérmico): tumor vitelino polivesicular, hepatoide, glandular
   3.3 Carcinoma embrionário
   3.4 Poliembrioma
   3.5 Coriocarcinoma
   3.6 Teratomas: células germinativas mistas imaturas, maduras, monodérmicas

4. Gonadoblastoma
5.Tumor estromal de cordão sexual de células germinativas do tipo não gonadoblastoma
6. Tumores de rete ovarii
7. Tumores mesoteliais
8. Tumores de origem incerta e tumores diversos
9. Doenças Trofoblásticas Gestacionais
10.Tumores de tecidos moles não específicos do ovário
11.Linfomas malignos, leucemias e plasmocitomas
12. Tumores não classificados
13. Tumores secundários (metastáticos)
14. Lesões semelhantes a tumor

Fonte: OMS: Organização Mundial da Saúde.[7]

4.TUMORES EPITELIAIS ESTROMAIS DE SUPERFÍCIE

4.1. TUMORES SEROSOS

Os tumores serosos correspondem ao mais comum tumor proliferativo atípico do ovário. Esses tumores são formados por células que se assemelham às do revestimento interno da trompa de Falópio. Os tumores serosos benignos são cistos de paredes finas formados por uma única câmara preenchida com um líquido aquoso amarelado. O revestimento interno do cisto é geralmente plano, mas pode exibir algumas projeções papilares grosseiras. Os tumores serosos benignos representam aproximadamente um quarto de todas as neoplasias benignas do ovário e dois terços de todos os tumores serosos do ovário. Suas dimensões variam de 7 cm a 12 cm geralmente.[8]

Os tumores serosos benignos ocorrem com mais frequência entre a quarta e a quinta décadas de vida. Em até 20% a 30% das pacientes, eles são bilaterais, e a remoção cirúrgica é curativa. Em 20% a 40% dos casos, há implantes peritoneais a distância com as mesmas características do tumor primário.[8]

Os tumores serosos borderline representam cerca de 10% a 15% dos tumores serosos ovarianos. Diferentemente dos benignos, eles têm projeções papilares mais exuberantes e finas dentro da cavidade do cisto. Alguns implantes peritoneais podem ser encontrados em até 40% dos pacientes. Eles são diagnosticados geralmente a partir dos 50 anos de vida e são bilaterais em até um terço dos casos. O tratamento é cirúrgico, e a taxa de sobrevida em 5 anos varia de 70% a 95%.[9]

4.2 TUMORES MUCINOSOS

Os tumores mucinosos são tumores epiteliais ovarianos formados por células que se assemelham às do epitélio endocervical (tipo endocervical ou mülleriano) ou, mais frequentemente, às do epitélio intestinal (tipo intestinal). Na forma mülleriana, há frequentes papilas e, nos intestinais, há mais septações e cistos secundários. Quando ocorrem implantes, eles são papilíferos quando a forma é mülleriana, e na forma de pseudomixoma quando a forma é intestinal.[10]

Os tumores mucinosos benignos são cistos multiloculados preenchidos com material opaco e espesso mucoide. Eles são responsáveis por até um quarto de todas as neoplasias benignas do ovário e 75% a 85% de todos os tumores mucinosos do ovário. São tumores que podem atingir grandes volumes. Os tumores mucinosos benignos ocorrem mais frequentemente entre os 30 e 50 anos e raramente são bilaterais (0% a 13%). A remoção cirúrgica é curativa.[10]

Os tumores mucinosos borderline representam 10% a 14% dos tumores mucinosos e apresentam projeções sólidas e papilas se projetando para o interior dos cistos. Eles são mais comuns entre os 40 e 60 anos. Aproximadamente, 40% dos tumores borderline endocervicais e menos de 10% dos intestinais são bilaterais. Os tumores do tipo intestinal podem estar associados a pseudomixoma peritoneal, com grande acúmulo de material mucoide misturado a poucas células tumorais. O tratamento dos tumores mucinosos borderline é cirúrgico, e sua recorrência e relação com doença metastática são raras. A taxa de sobrevida em 5 anos varia de 51% a 92%.[11]

4.3 TUMORES ENDOMETRIOIDES

Os tumores endometrioides são formados por células semelhantes ao tecido endometrial e podem estar associados à endometriose, à hiperplasia endometrial e ao câncer de endométrio. Esses tumores se apresentam frequentemente sob a forma de adenofibromas. Eles são mais comuns a partir dos 60 anos de vida. São tumores benignos pouco frequentes, geralmente císticos e unilaterais. O tratamento cirúrgico é curativo.[12]

Os tumores endometrioides boderline são císticos, unilaterais e geralmente apresentam projeções papilares em seu interior. Representam cerca de um quinto de todos os tumores endometriais. A remoção cirúrgica é curativa e apresenta bom prognóstico.[9]

4.4 TUMORES DE CÉLULAS CLARAS

Os tumores de células claras são formados por células em forma de prego ou pino. As formas benignas e boderline são raras, representadas por tumores geralmente císticos com áreas polipoides. São mais comuns a partir dos 50 anos de vida, e cerca de 15% são bilaterais. São tumores de bom prognóstico, sendo que a maioria dos tumores boderline se comportam de maneira benigna.[13]

4.5 TUMORES DE CÉLULAS TRANSICIONAIS OU DE BRENNER

Os tumores de Brenner são formados por células semelhantes às do revestimento interno da bexiga e surgem do epitélio ovariano superficial. Representam cerca de 2% dos tumores ovarianos e podem estar associados a tumores vesicais.[14]

Os tumores de Brenner benignos geralmente são pequenos e descobertos incidentalmente. São nodulares e sólidos, e a maioria é unilateral. São mais comuns a partir dos 50 e 60 anos e costumam surgir associados a tumores serosos e mucinosos do tipo endocervical. A retirada cirúrgica é curativa.[14]

Os tumores de Brenner boderline são formados por áreas císticas e sólidas, com projeções papilares ou polipoides no seu interior. A maioria é unilateral e são comuns nos 60 e 70 anos. Geralmente se comportam de maneira benigna, e a excisão cirúrgica é, na maioria dos casos, curativa.[15]

5. TUMORES ESTROMAIS DO CORDÃO SEXUAL

5.1 TUMORES DE CÉLULAS DA GRANULOSA

Os tumores de células da granulosa são formados dos tecidos que circundam as células germinativas dos folículos ovarianos. São tumores raros que podem se apresentar em duas formas: forma juvenil (crianças e mulheres jovens) e forma adulta (mulheres de meia-idade e mais velhas).[16]

Os tumores da forma adulta são parcialmente císticos, com lojas cheias de líquido ou sangue, associados a áreas sólidas. Eles correspondem a 95% dos tumores da granulosa, e são, na sua maioria, unilaterais e mais comuns em mulheres na pós-menopausa. Eles são o tipo de tumor ovariano mais associados a manifestações estrogênicas e podem estar relacionados à hiperplasia endometrial e ao câncer de endométrio em 5% a 25% dos casos. São tumores de baixo grau de malignidade, e o tratamento é cirúrgico. A ruptura do tumor durante a cirurgia piora o prognóstico e podem ocorrer recorrências até em 30 anos após sua excisão.[16]

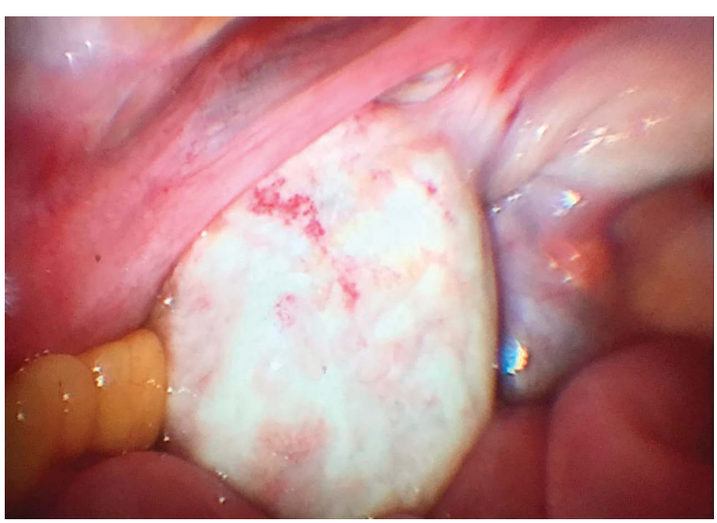
Os tumores da forma juvenil são semelhantes ao tipo adulto e correspondem a 5% dos tumores da granulosa. A maioria é unilateral e metade ocorre antes da puberdade. Esses tumores podem estar associados à puberdade precoce. O tratamento cirúrgico é geralmente curativo, e suas recorrências são raras.[16]

5.2 TUMORES DE CÉLULAS DA TECA

Os tecomas são tumores sólidos raros e formados por células do estroma que se assemelham às células da teca que circundam os folículos ovarianos. São tumores geralmente unilaterais e mais frequentes em mulheres na pós-menopausa. Eles comumente estão associados a manifestações estrogênicas, que podem se manifestar como sangramento transvaginal na pós-menopausa, hiperplasia endometrial e câncer de endométrio. São, na maioria, benignos, e o tratamento cirúrgico é curativo.[17]

5.3 FIBROMAS

Os fibromas são tumores sólidos raros derivados das células estromais fusiformes que formam o colágeno. São geralmente unilaterais e mais comuns nos 30 e 40 anos. Esses tumores estão raramente associados à produção de hormônios e, na maior parte dos casos, são benignos. O tratamento cirúrgico é curativo.[18]



Fibroma ovariano (visão laparoscópica).

5.4 TUMORES DE CÉLULAS DE SERTOLI

Os tumores de células de Sertoli são raros e formados por células que se assemelham à rete ovarii e à rete testis. Eles são mais comuns nos 30 anos e podem produzir hormônios relacionados a casos de puberdade precoce e virilização em meninas. A maioria é unilateral e raramente provoca metástases. O tratamento cirúrgico é geralmente curativo.[19]

5.5 Tumores de célula de sertoli-leydig ou androblastomas

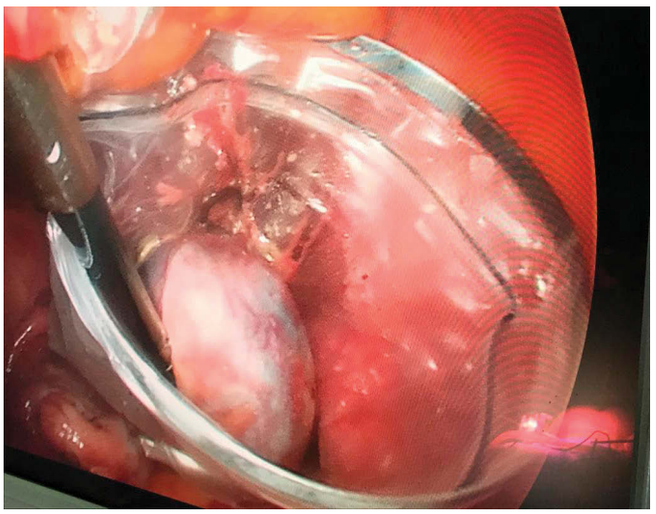
Os tumores de células de Sertoli-Leydig são formados por proporções variáveis de células que se assemelham a células testiculares estromais e epiteliais, podendo ser sólidos, císticos ou parcialmente císticos. São tumores raros e mais comuns em mulheres jovens. Eles causam virilização em um terço dos casos, mas podem apresentar também manifestações estrogênicas. Nenhum tumor bem diferenciado apresenta comportamento maligno.[20,21]

5.6 TUMORES DE CÉLULAS ESTEROIDES (LIPÍDICAS)

Os tumores de células esteroides são sólidos e compostos por células que se assemelham às células da glândula adrenal e às células testiculares de Leydig. São raros e ocorrem com mais frequência em pacientes na pós-menopausa. Podem estar associados a manifestações estrogênicas (luteomasestromais) ou a casos de virilização (tumores de células de Leydig). Quase todos esses tumores são benignos e requerem tratamento cirúrgico.[22]

6. TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS (TERATOMA MADURO OU CISTO DERMOIDE)

Os teratomas são formados por células derivadas das células germinativas primordiais. Eles representam cerca de um quarto de todos os tumores ovarianos e a maior parte ocorre em mulheres jovens. O teratoma maduro ou cisto dermoide representa a neoplasia de ovário mais comum em mulheres jovens e podem corresponder por até 10% de todos os tumores ovarianos. São tumores formados por células derivadas de mais de uma das três camadas embrionárias primitivas (ectoderme, mesoderme e endoderme), com predominância de estruturas epiteliais. É a neoplasia ovariana mais comum na infância, na adolescência e no ciclo gravídico-puerperal. Suas dimensões podem variar entre 1 cm e 30 cm, e podem ser sólidos ou císticos. São geralmente unilaterais e têm uma única cavidade cística preenchida com material sebáceo e uma protuberância interna focal que pode conter cabelos, dentes, ossos e/ou cartilagem. O tratamento é cirúrgico e consiste na tumorectomia com preservação de tecido ovariano normal. Sua rotura durante a cirurgia pode resultar em implantes peritoneais.[23]



Teratoma ovariano em Sistema Coletor Endobag.

Teratoma ovariano (visão macroscópica).

7. QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

O quadro clínico depende do tipo de tumor anexial encontrado. Os tumores geralmente evoluem de forma assintomática e são achados incidentais de exames ginecológicos ou de imagem. Tumores volumosos podem cursar com quadro de dor abdominal pela distensão ou pela compressão de estruturas vizinhas, como bexiga, intestino grosso e ureter. Queixas de aumento de volume abdominal, dor e distensão, dispepsia, constipação e sintomas urinários podem ser relatados. O diagnóstico clínico é complementado com exames de imagem.[24]

A ultrassonografia pélvica, principalmente a realizada por via transvaginal, permanece como o método diagnóstico não invasivo mais utilizado. Ela pode fornecer informações importantes sobre o tamanho e o conteúdo dos tumores ovarianos. A ultrassonografia transvaginal consegue diagnosticar cerca de 75% dos tumores anexiais e permite a suspeita clínica de malignidade, o que muda totalmente a conduta terapêutica. Alguns dados são essenciais na realização da ultrassonografia transvaginal: tamanho, localização, excrescências na superfície, vegetações

no interior, septações e presença de ascite. A presença de loculações, septos finos, partes sólidas irregulares no interior do tumor, margens do tumor de difícil definição e presença de ascite são achados suspeitos de malignidade. A ultrassonografia tem acurácia de 95% no diagnóstico de malignidade. A utilização da ultrassonografia associada à dopplerfluxometria permite a detecção de fluxo de baixa resistência nos vasos do tumor, o que pode diferenciar o tumor benigno do maligno.[25]

A tomografia computadorizada não traz informações adicionais se comparada à ultrassonografia pélvica transvaginal, com exceção do teratoma ovariano, além de ter menor sensibilidade e especificidade para detecção de estruturas intracísticas e septos.[26]

A ressonância nuclear magnética tem maior sensibilidade e especificidade em comparação com a ultrassonografia e a tomografia. É um exame que deve ser solicitado apenas quando ocorre suspeita de malignidade em razão do seu alto custo.[27]

Em relação aos exames laboratoriais, o CA-125 e a proteína 4 do epidídimo humano (HE4) são os marcadores tumorais de ovário mais estudados. O CA-125 e a HE4 podem ser combinados entre si e com informações clínicas e de imagem para estabelecer o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas. O achado de valores de CA-125 superiores a 30U/ml ou valores de HE4 maiores que 140pmol/L estão relacionados a uma maior probabilidade de lesões ovarianas malignas. Entretanto os exames laboratoriais ainda têm baixa especificidade para diagnóstico isolado de neoplasias ovarianas, devendo sempre ser analisados em conjunto com as características clínicas e de imagem.[28]

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial dos tumores anexiais deve ser feito entre as lesões ginecológicas benignas e malignas. Para isso, o exame clínico e os exames laboratoriais e de imagem são de vital importância para auxiliar na diferenciação.[29]

	BENIGNAS	MALIGNAS
CAUSAS GINECOLÓGICAS	TERATOMA MADURO	TUMORES BORDERLINE
	TORÇÃO OVARIANA	CARCINOMA EPITELIAL
	OVÁRIOS POLICÍSTICOS	TUMORES DE CORDÃO SEXUAL
	CISTOADENOMA	CARCINOMA ENDOMETRIAL
	ENDOMETRIOMA	CARCINOMA DE TUBA UTERINA
	GESTAÇÃO ECTÓPICA	TUMOR DE CÉLULAS GERMINATIVAS
	HIDROSSALPINGE	
	ABSCESSO TUBOVARIANO	
	CISTO PARAOVARIANO	
	FIBROMA OVARIANO	
	CISTO FOLICULAR	

Além disso, existem causas não ginecológicas de dor pélvica e abdominal que precisam ser diferenciadas das causas ginecológicas. Esse diagnóstico é importante para definir a melhor conduta terapêutica.[29]

	BENIGNAS	MALIGNAS
CAUSAS NÃO GINECOLÓGICAS	APENDICITE	TUMOR DE KRUKEMBERG
	DIVERTÍCULO VESICAL	SARCOMA RETROPERITONEAL
	ABSCESSO DIVERTICULAR	
	RIM PÉLVICO	
	CISTO PERITONEAL	
	TUMOR DE BAINHA NERVOSA	
	DIVERTÍCULO URETERAL	

9. TRATAMENTO

O tratamento dos tumores anexiais depende de vários fatores: dimensão das lesões, idade da paciente, padrão dos exames de imagem e laboratoriais, suspeita ou não de malignidade das lesões. O objetivo da avaliação inicial dessas massas é identificar situações de urgência que podem levar a complicações graves (por exemplo, torções), assim como o tratamento rápido de lesões com grau elevado de suspeição para malignidade.[30]

O tamanho das lesões anexiais determina o tratamento cirúrgico em lesões císticas volumosas, em razão do risco de ruptura e torção. O tratamento clínico pode ser tentado em pacientes em idade reprodutiva com uso de anticoncepcionais orais por período de 3 meses, mas essa conduta ainda é contestada por alguns autores. Na ausência de resposta ao tratamento clínico, a cirurgia está indicada. Os tumores anexiais benignos são tratados cirurgicamente, de preferência, por cirurgia laparoscópica, com menor grau de morbidade e retorno mais rápido às atividades habituais, determinando menor trauma cirúrgico e menor chance de aderências pélvicas. Sempre que possível, deve-se tentar a realização de cistectomia, com a preservação do tecido ovariano íntegro e da fertilidade feminina.[31]

A conduta terapêutica varia de acordo com o período reprodutivo da mulher. Meninas pré-púberes com tumores anexiais geralmente são referenciadas para cirurgiões pediátricos ou especialistas em Ginecologia pediátrica. Nas pacientes em período pré-menopausal, deve-se afastar inicialmente a possibilidade de gravidez, para fazer o diagnóstico diferencial com gravidez ectópica. A maioria dos tumores em pacientes pré-menopausais são benignos, e a ressecção cirúrgica das lesões é curativa na grande parte dos casos. As pacientes pós-menopausais devem ser investigadas quanto à presença de tumores anexiais com alguma possibilidade de malignidade, já que tumores anexiais malignos devem ser conduzidos com cirurgias geralmente mais extensas e possuem prognóstico reservado.[31]

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tumores anexiais benignos representam a maior parte das massas anexiais. O exame clínico pélvico e a utilização de exames de imagem, principalmente a ultrassonografia pélvica, não devem ser recomendados para o rastreamento de tumores anexiais benignos e malignos. O diagnóstico dessas lesões ocorre principalmente de forma incidental, já que a maioria das pacientes são assintomáticas.

O uso de exame de imagens, essencialmente com a utilização da ultrassonografia pélvica, representa a principal ferramenta para investigação de massas anexiais. Em pacientes sintomáticas, esses tumores devem ser conduzidos de forma cirúrgica em qualquer fase da vida da mulher. A ressecção cirúrgica das massas anexiais é geralmente curativa, mas o tratamento conservador também pode ser indicado em pacientes assintomáticas e com lesões anexiais de pequena dimensão. A existência de sinais de malignidade geralmente resulta em procedimentos mais radicais e com maior risco de complicações, devendo ser realizados por cirurgiões mais experientes e em associação com a oncologia clínica e cirúrgica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taborda W, Gomes MT. Ginecologia: Diagnóstico e Tratamento, 2005. Rio de Janeiro: Cultura Médica; São Paulo. Hospital Israelita Albert Einstein; 20: 313-15.

2. Rocha SM, Barcelos IDES. PracticalRecommendations for the Management ofBenignAdnexal Masses. RevBrasGinecol Obstet. 2020 Sep;42(9):569-576.

3. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ); 2019.

4. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. PathologyandClassificationofOvarianTumors. Cancer, 2003 May 15;97(10 Suppl):2631-42.

5. Oliveira C, Lemgruber I. Tratado de Ginecologia da FEBRASGO, 2000. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2: 14-15.

6. Fox H. OvariansTumors. HistogenicandSystemicEffects. Calif Med. 1968 Oct;109(4):295-300.

7. Scully R, Sobin L. HistologicalTypingofOvarianTumours, Volume 9. New York: Springer Berlin, 1999.

8. Trimble CL, Trimble EL. OvarianTumorsofLowMalignantPotential. Oncology (Williston Park). 2003 Nov;17(11):1563-7; discussion 1567-70, 1575.

9. Seong SJ, Kim DH, Kim MK, Song T. Controversies in borderline ovariantumors.J GynecolOncol. 2015 Oct;26(4):343-9.

10. Brown J, Frumovitz M. Mucinoustumorsoftheovary: currentthoughtsondiagnosisand management.CurrOncol Rep. 2014 Jun;16(6):389.

11. Rizvi SA, Syed W, Shergill R. Approach topseudomyxomaperitonei. World J GastrointestSurg. 2018 Aug 27;10(5):49-56.

12. Nowak-Psiorz I, Ciećwież SM, Brodowska A, Starczewski A.Treatmentofovarian endometrial cysts in thecontextofrecurrenceandfertility.AdvClinExp Med. 2019 Mar;28(3):407-413.

13. Tan DS, Kaye S. Ovarianclearcell adenocarcinoma: a continuing enigma.J ClinPathol. 2007 Apr;60(4):355-60.

14. Borah T, Mahanta RK, Bora BD, SaikiaS.Brenner tumor ofovary: An incidental finding.J Midlife Health. 2011 Jan;2(1):40-1.

15. Zheng R, Heller DS. Borderline Brenner Tumor: A Review oftheLiterature.ArchPatholLab Med. 2019 Oct; 143.

16. Dridi M, Chraiet N, Batti R, Ayadi M, Mokrani A, Meddeb K et al.GranulosaCell Tumor oftheOvary: A RetrospectiveStudyof 31 Cases and a Review oftheLiterature.Int J SurgOncol. 2018 Mar 29;2018:4547892.

17. Hanley KZ, Mosunjac MB. Practical Review ofOvarian Sex Cord-StromalTumors.SurgPatholClin. 2019 Jun;12(2):587-620.

18. Leung SW, Yuen PM. Ovarian fibroma: a review ontheclinicalcharacteristics, diagnosticdifficulties, and management optionsof 23 cases. GynecolObstet Invest. 2006;62(1):1-6.

19. Gheorghisan-Galateanu AA, Carsote M, Terzea D, Valea A, Ghemigian A.OvarianSertolicelltumours: practical points.J Pak Med Assoc. 2020 Jan;70(1):129-133.

20. Durmuş Y, Kılıç Ç, Çakır C, Yüksel D, Boran N, Karalök A *et al*.Sertoli-Leydigcell tumor oftheovary: Analysisof a single institutiondatabaseand review oftheliterature.J ObstetGynaecol Res. 2019 Jul;45(7):1311-1318.

21. Gressel GM, Buza N, PalL.OvarianSertoli-Leydigcelltumors: a single institutionexperienceand review oftheliterature.Eur J GynaecolOncol. 2017;38(2):214-220.

22. Young RH. Ovarian sex cord-stromaltumoursandtheirmimics.Pathology. 2018 Jan;50(1):5-15.

23. Ahmed A, LotfollahzadehS.Cystic Teratoma.2020 Dec 1. In: StatPearls [Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearlsPublishing; 2021 Jan–.

24. Laculle-Massin C, Collinet P, Faye N. [Diagnosisofpresumedbenignovariantumors].J GynecolObstetBiolReprod (Paris). 2013 Dec;42(8):760-73.

25. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; InternationalOvarian Tumor Analysis (IOTA) Group.Terms, definitionsandmeasurementstodescribethesonographicfeaturesofadnexaltumors: a consensus opinionfromtheInternationalOvarian Tumor Analysis (IOTA) Group.UltrasoundObstetGynecol. 2000 Oct;16(5):500-5.

26. Khattak YJ, Hafeez S, Alam T, Beg M, Awais M, MasroorI.Ovarian masses: ismulti-detectorcomputedtomography a reliableimagingmodality?AsianPac J Cancer Prev. 2013;14(4):2627-30.

27. Thomassin-Naggara I, Bazot M.MRI and CT-scan in presumedbenignovariantumors. J GynecolObstetBiolReprod (Paris). 2013 Dec;42(8):744-51.

28. Kim B, Park Y, Kim B, Ahn HJ, Lee KA, Chung JE *et al*.Diagnostic performance of CA 125, HE4, andriskofOvarianMalignancyAlgorithm for ovariancancer.J ClinLab Anal. 2019 Jan;33(1):e22624.

29. Barbosa RN, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Tumores anexiais. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no. 18/ Comissão Nacional Especializada em Endoscopia Ginecológica)

30. N. Bourdel, M. Canis. Treatmentstrategies in presumedbenignovariantumors. J GynecolObstetBiolReprod (Paris). 2013 Dec;42(8):802-15.

31. B Borghese, P Marzouk, P Santulli, D de Ziegler, C Chapron.Surgicaltreatmentsofpresumedbenignovariantumors. J GynecolObstetBiolReprod (Paris). 2013 Dec;42(8):786-93.

CAPÍTULO 16

LESÕES BENIGNAS DA VULVA E DA VAGINA

Sérgia Patrícia Braga Oliveira

1. LESÕES BENIGNAS DA VULVA

A vulva é a genitália feminina externa, composta pelo vestíbulo, clitóris, pequenos e grandes lábios, e monte pubiano. O epitélio da vulva é variável (pele e mucosa), assim como seu tecido subcutâneo e apêndices cutâneos quando presentes, de acordo com cada topografia.

A patologia vulvar representa menos de 5% dos motivos de consulta ginecológica em mulheres jovens. As principais queixas são dor, prurido e massas palpáveis e/ou visíveis.

Para as doenças vulvares, a International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD) propôs diferentes classificações ao longo dos últimos anos, mas a mais recente é baseada em uma classificação clínica que enfatiza a importância da especificidade das alterações dermatológicas vulvares. A tabela da terminologia vulvar da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) mostra diversas seções, como será visto a seguir.

A primeira parte é a seção das definições básicas. Descreve várias estruturas da vulva e ânus e sua composição (pele e mucosa) e a pele pode ainda ser dividida em pilosa (por exemplo, lábios maiores) e não pilosa (por exemplo, clitóris), tendo a pele pilosa os apêndices cutâneos. Essa terminologia é composta de nomenclatura de reconhecimento de padrões que podem ser utilizados com ou sem o colposcópio, facilitando o diagnóstico diferencial de algumas lesões. Tem a seção de achados normais (micropapilomatose, glândulas sebáceas, grânulos de Fordyce, por exemplo) e a seção de achados anormais que incluem variáveis caracterizando cada lesão com seu tamanho, localização, tipo, coloração etc. Os achados de miscelânea podem descrever traumas que ocorrem na vulva e malformação. Os achados de suspeita de malignidade podem se apresentar como ulceração, necrose com sangramento, lesão exofítica e hiperqueratose que devem ser biopsiados para confirmar ou excluir o câncer de vulva. A última seção da terminologia descreve os achados colposcópicos anormais/outros achados de magnificação e abrange o reconhecimento colposcópico da NIV, bem como das neoplasias intraepiteliais do períneo e região perianal e anal.

De forma esquemática com tabela será mostrado de forma objetiva essa classificação.

Tabela 1. Terminologia clínica/colposcópica da vulva (incluindo o ânus) – IFCPC 2011

Seção	Padrão
Definições básicas	**Várias estruturas:** Uretra, abertura de dutos de skene, clitóris, prepúcio, frênulo, púbis, lábios maiores, lábios menores, sulcos interlabiais, vestíbulo, abertura de dutos vestibulares, abertura de dutos de Bartholin, hímen, fúrcula, períneo, ânus, junção escamocolunar anal (linha denteada) Composição: Epitélio escamoso: piloso e não piloso, mucosa
Achados normais	Micropapilomatose, glândulas sebáceas (grânulos de Fordyce), vermelhidão vestibular
Achados anormais	Princípios gerais: tamanho em centímetros, localização **Tipo de lesão:** **- Mácula** **- Mancha** **- Pápula** **- Placa** **- Nódulo** **- Cisto** **- Vesícula** **- Bolha** **- Pústula** **Cor da lesão:** **- Cor da pele** **- Vermelha** **- Branca** **- Escura** **Morfologia secundária:** **- Eczema** **- Liquenificação** **- Escoriação** **- Púrpura** **- Cicatriz** **- Úlcera** **- Erosão** **- Fissura** **- Verruga**
Achados vários/miscelânea	- Trauma - Malformação
Suspeita de malignidade	Neoplasia grosseira, ulceração, necrose, sangramento, lesão exofítica, hiperqueratose com ou sem descoloração branca, cinza, vermelha e marrom
Achados colposcópicos anormais/outros achados de magnificação	Epitélio acetobranco, pontilhado, vasos atípicos, irregulares na superfície. Junção escamocolunar anal anormal (anotar localização na linha denteada).

É necessário relembrar alguns termos e definições para facilitar a identificação e diagnóstico dessas lesões primárias dermatológicas vulvares:

- **Mácula**: área pequena (<1,5 cm) com alteração de cor; plana e não palpável.
- **Mancha**: área maior (> 1,5 cm) com alteração de cor; plana e não palpável.
- **Pápula**: lesão pequena (<1,5 cm) elevada e palpável.
- **Placa**: lesão grande (> 1,5 cm) elevada, palpável e no topo achatada.
- **Nódulo**: pápula grande (> 1,5 cm), frequentemente hemisférica ou mal. marginada; pode estar localizado na superfície, dentro ou abaixo da pele; nódulos podem ser císticos ou sólidos.
- **Vesícula**: lesão pequena (<0,5 cm) cheia de líquido, o fluido é claro.
- **Bolha**: lesão grande (> 0,5 cm) cheia de líquido, o fluido é claro.
- **Pústula**: lesão cheia de pus, o fluido é branco ou amarelo.

Já as apresentações morfológicas secundáras têm por definição:

- **Eczema**: um grupo de doenças inflamatórias que são clinicamente caraterizadas pela presença de prurido, com placas vermelhas malmarginadas com evidência menor de microvesiculação e/ou, mais frequentemente, com subsequente ruptura da superfície.
- **Liquenificação**: espessamento do tecido e aumento da proeminência das marcas da pele. Escamas podem, ou não, ser detectadas na liquenificação vulvar. A liquenificação pode ser na aparência de coloração vermelha brilhante, vermelho escura, branca ou cor da pele.
- **Escoriação**: ruptura superficial ocorrendo como resultado de ciclo de prurido-coçadura.
- **Erosão**: um defeito raso da superfície da pele, ausência de alguma, ou toda, epiderme até a membrana basal; a derme está intacta.
- **Fissura**: erosão linear e fina da superfície da pele.
- **Úlcera**: defeito mais profundo; ausência de epiderme e alguma, ou toda, a derme.

Diante de todas essas definições, a ISSVD fez uma classificação agrupando os achados normais e patologias vulvares com apresentações semelhantes.

Tabela 2. Classificação clínica das desordens dermatológicas da vulva, ISSVD (2011).

1. Lesões cor da pele:	**A. Pápulas e nódulos** 1.Papilomatose do vestíbulo e face interna dos pequenos lábios (achado normal, não patológico) 2. Molusco contagioso 3. Condiloma (infecção pelo HPV) 4. Cicatriz 5. Neoplasia intraepitelial vulvar 6. Prolongamentos de pele (acrocórdão, pólipo fibroepitelial) 7. Nevo (tipo intradérmico) 8. Cisto mucinoso do vestíbulo e face interna dos pequenos lábios (pode ter cor amarelada) 9. Cisto epidérmico (cisto epidermoide, cisto epitelial) 10. Tumor glandular semelhante ao mamário (hidradenoma papilífero) 11. Cisto e tumor da glândula de Bartholin 12. Siringoma 13. Carcinoma basocelular
1. Lesões cor da pele:	**B. Placas cor da pele** 1. Líquen simples crônico e outras doenças liquenoides 2. Neoplasia intraepitelial vulvar

2. Lesões vermelhas: manchas e placas	**A. Doenças eczematosas e liquenoides** 1. Dermatite de contato alérgica 2. Dermatite de contato por irritante primário 3. Dermatite atópica (raramente vista em apresentação vulvar) 4. Alterações eczematosas superpostas às outras desordens vulvares 5. Doenças que clinicamente imitam doenças eczematosas (candidíases, Doença de Hailey-Hailey e doença de Paget extramamária) 6. Líquen simples crônico (liquenificação sem lesões prévias de pele) 7. Liquenificação sobreposta à doença pruriginosa preexistente
2. Lesões vermelhas: manchas e placa	**B. Manchas e placas vermelhas (sem ruptura epitelial)** 1. Candidíase 2. Psoríase 3. Neoplasia intraepitelial vulvar 4. Líquen plano 5. Vulvite plasmocelular (Zoon) 6. Infecção bacteriana de tecidos moles (celulite/fasceíte necrotizante inicial) 7. Doença de Paget extramamária

3. Lesões vermelhas: pápulas e nódulos	**A. Pápulas vermelhas** 1. Foliculite 2. Condiloma (infecção pelo HPV) 3. Angioqueratoma 4. Molusco contagioso (inflamado) 5. Hidradenite supurativa (lesões iniciais) 6. Doença de Hailey-Hailey
3. Lesões vermelhas: pápulas e nódulos	**B. Nódulos vermelhos** 1. Furúnculos 2. Condiloma (infecção pelo HPV) 3. Prurigo estrófulo 4. Neoplasia intraepitelial vulvar 5. Molusco contagioso (inflamado) 6. Carúncula e prolapso uretral 7. Hidradenite supurativa 8. Adenoma glandular semelhante ao mamário (hidradenoma papilífero) 9. Cisto epidérmico inflamado 10. Abscesso do ducto de Bartholin 11. Carcinoma escamoso 12. Melanoma (tipo amelanocítico)

4.Lesões brancas	**A.Lesões brancas** A. Pápulas e nódulos brancos 1. Grânulos de Fordyce (achado normal; pode, às vezes, ter cor amarelada) 2. Molusco contagioso 3. Condiloma 4. Cicatriz 5. Neoplasia intraepitelial vulvar 6. Carcinoma escamoso 7. Mílio 8. Cisto epidérmico 9. Doença de Hailey-Hailey
4.Lesões brancas	**B. Manchas e placas brancas** 1. Vitiligo 2. Líquen escleroso 3.Hipopigmentação pós-inflamatória 4. Doenças com liquenificação 5. Líquen plano 6. Neoplasia intraepitelial vulvar 7. Carcinoma escamoso

5.Lesões escuras (cor marrom, azul, cinza ou preta)	**A. Manchas escuras** 1. Nevo melanocítico 2. Melanose vulvar (lentiginose vulvar) 3. Hiperpigmentação pós-inflamatória 4. Líquen plano 5. Acantose nigricante 6. Melanoma *in situ*
5.Lesões escuras (cor marrom, azul, cinza ou preta)	**B. Pápulas e nódulos escuros** 1. Nevo melanocítico (inclui aqueles com atipia clínica ou histológica) 2. Condiloma (infecção pelo HPV) 3. Neoplasia intraepitelial vulvar 4. Queratose seborreica 5. Angioqueratoma (angioma capilar, angioma cereja) 6. Adenoma glandular semelhante ao mamário (hidradenoma papilífero) 7. Melanoma

6. Bolhosas	**A. Vesículas e bolhas** 1. Infecções pelo herpesvírus (herpes simplex, herpes zoster) 2. Eczema agudo 3. Líquen escleroso bolhoso 4. Linfangioma circunscrito (linfangiectasia) 5. Doenças imunes bolhosas (penfigoide cicatricial, erupção por droga, síndrome de Stevens-Johnson, pênfigo)
6. Bolhosas	**B. Pústulas** 1. Candidíase (candidose) 2. Foliculite

7. Erosões e úlceras	**A. Erosões** 1. Escoriações (veja as desordens no grupo 2A acima) 2. Líquen plano erosivo 3. Fissuras em pele normal (idiopático, relacionado ao coito) 4. Fissuras em pele anormal (candidíase, líquen simples crônico, psoríase, doença de Crohn etc.) 5. Neoplasia intraepitelial vulvar, variante erosiva 6. Vesículas, bolhas e pústulas rotas (ver todas as doenças listadas acima no grupo 6) 7. Doença de Paget extramamária
7. Erosões e úlceras	**B. Úlceras** 1. Escoriações (relacionadas ao eczema, líquen simples crônico) 2. Úlceras aftosas; sinônimo úlcera aftosa menor, úlcera aftosa maior, **úlcera de Lipschütz (que ocorre de forma primária ou secundária a outras doenças**, como doença de Crohn, Behçet, e **várias infecções virais)** 3. Doença de Crohn 4. Infecção por herpesvírus (particularmente indivíduos imunossuprimidos) 5. Carcinoma escamoso ulcerado 6. Sífilis primária (cancro)

8. Edema (aumento genital difuso)	**A. Edema cor da pele** 1. Doença de Crohn 2. Anormalidade linfática idiopática (Doença congênita de Milroy) 3. Obstrução linfática pós-radiação e pós-cirúrgica 4.Edema pós-infeccioso (celulite estafilocócica e estreptocócica) 5. Edema pós-inflamatório (hidradenite supurativa)
8. Edema (aumento genital difuso)	**B. Edema rosa ou vermelho** 1. Obstrução venosa (gravidez e parto) 2. Celulite (primária ou superposta a um edema já existente) 3. Abscesso de cisto de Bartholin 4. Doença de Crohn 5. Edema vulvar leve pode ocorrer com qualquer doença inflamatória vulvar

Serão abordadas as doenças benignas vulvares mais incidentes e/ou mais importantes na prática diária do ginecologista, devido a essa inúmera possibilidade de alterações vulvares.

1.1. CISTO DA GLÂNDULA DE BARTHOLIN

O ducto da glândula de Bartholin mede em média 2,5 cm e são pequenas, impalpáveis, porém a obstrução do ducto resulta na formação do cisto. Pode ser assintomático, geralmente os que não ultrapassam 2 cm. Pode ser percebido pela paciente ou dar uma sensação de pressão em introito vaginal. Manifesta-se como uma nodulação lisa, regular, póstero lateral no introito vaginal. Deve ser feito diagnóstico diferencial com o câncer da glândula de Bartholin quando ocorre em pacientes pós-menopausa, e essa nodulação é mais endurecida e irregular.

Cisto da glândula de Bartholin à esquerda.

Cisto da glândula de Bartholin à esquerda.

O tratamento cirúrgico é indicado quando muito sintomático ou quando ocorre abscesso de repetição.

1.2. ABSCESSO DA GLÂNDULA DE BARTHOLIN

Além da nodulação póstero lateral, em introito vaginal, apresenta dor local e pode ter outros sinais flogísticos associados, sendo necessário antibioticoterapia e drenagem na maioria dos casos, posteriormente, a realização de marsupialização da glândula quando se repete. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é cada vez mais comum nessas infecções, mas a *N. gonorrhoeae* e anaeróbios são bactérias ainda frequentes na etiologia da Bartolinite.

1.3. CISTO DE INCLUSÃO EPIDÉRMICA

É uma estrutura cística, revestida por epitélio escamoso estratificado. Acomete o períneo ou pele dos grandes lábios. Clinicamente, apresenta-se como uma nodulação palpável em pele vulvar. São móveis, indolores e podem ser múltiplos. Geralmente, não é necessário tratamento, a menos que seja sintomático ou um desejo da paciente que seja feita a excisão.

1.4. CISTO DO DUCTO DE SKENE

São dilatações císticas da glândula de Skene, adjacente ao meato uretral. Quando dolorosos, sugerem infecção.

A excisão deve ser feita apenas em cistos grandes ou sintomáticos, ou em crescimento.

1.5. CISTOS MUCOSOS VESTIBULARES

São cistos simples encontrados dentro do vestíbulo vulvar, revestidos por epitélio colunar mucossecretor, resultantes da obstrução congênita ou adquirida das glândulas vestibulares menores. São móveis e indolores.

1.6. LENTIGO SIMPLES

É uma lesão macular hiperpigmentada benigna da pele não exposta ao sol, resultante de uma produção excessiva de melanina, sem evidência de hiperplasia melanocítica ou características histopatológicas de nevus ou melanoma. É encontrado mais em mulheres mais velhas e mais comum na pele do que em mucosa. São lesões frequentemente pequenas, menores que 4 mm e múltiplas. O diagnóstico diferencial deve ser feito com nevo juncional. A biópsia excisional deve ser realizada se bordas muito irregulares ou houver importante hiperpigmentação.

1.7. MELANOSE VULVAR

Corresponde a 68% das lesões pigmentadas vulvares.

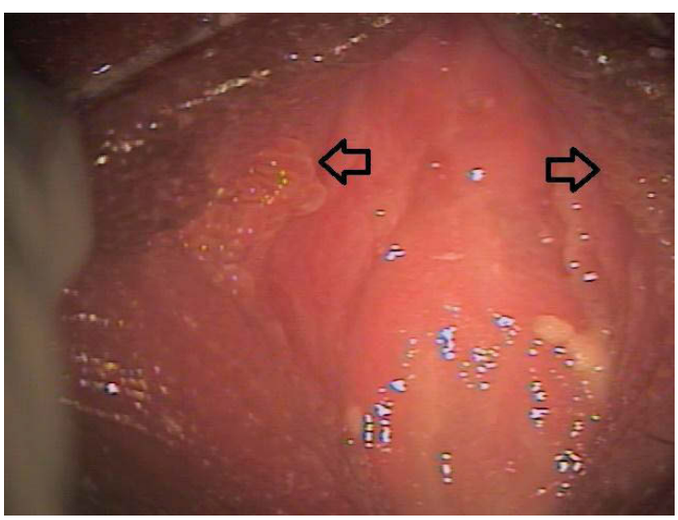
É uma área hiperpigmentada em região de pele ou mucosa, geralmente maior ou igual a 4 mm devido ao aumento excessivo da produção de melanina na camada basal, porém sem aumento proporcional de melanócitos. A cor pode variar de marrom a preto, com bordas irregulares, que podem ser únicas ou múltiplas. Acomete mais mulheres em idade reprodutiva e, se ocorrer em crianças, devem ser pesquisadas síndromes lentiginosas (Peutz-Jeghers, Leopard e Laugier-Hunziker). Não há necessidade de tratamento.

1.8. VITILIGO

É uma ausência de pigmentação da pele decorrente da ausência ou diminuição do número de melanócitos. É uma alteração hereditária com componente autoimune. Frequentemente, o vitiligo estará presente em outras áreas do corpo, além da genitália. Geralmente, as bordas das lesões são mais agudamente demarcadas e não há alteração da textura de pele na região acometida. O diagnóstico diferencial deve ser feito com líquen escleroso. É assintomático na imensa maioria dos casos, sendo apenas alteração na cor da pele.

1.9. PAPILOMATOSE VESTIBULAR

É um termo que define a presença de pequenas e usualmente múltiplas projeções papilares que ocorrem dentro do vestíbulo inferior até o anel himenal, podendo se estender até em toda a face interna dos pequenos lábios. Não há expressão de acetorreatividade quando exposta ao ácido acético.



Papilas vestibulares fisiológicas em face interna de pequenos lábios.

1.10. ANGIOCERATOMA

É uma lesão papulosa vascular benigna com vasos sanguíneos dérmicos subepiteliais dilatados adjacentes à camada epitelial basal, mais frequente em mulheres em idade reprodutiva e de etiologia desconhecida. São lesões geralmente múltiplas que ocorrem mais em região da vulva, consideradas variantes de hemangiomas e raramente podem ulcerar.

Múltiplos angioceratomas podem ser observados na doença de Fabry, doença recessiva ligada ao cromossomo X, que causa deficiência de alfa-galactosidase A, levando à deposição de glicoesfingolipídeos em vários tecidos do corpo.

Tratamento cirúrgico excisional apenas em pacientes sintomáticas.

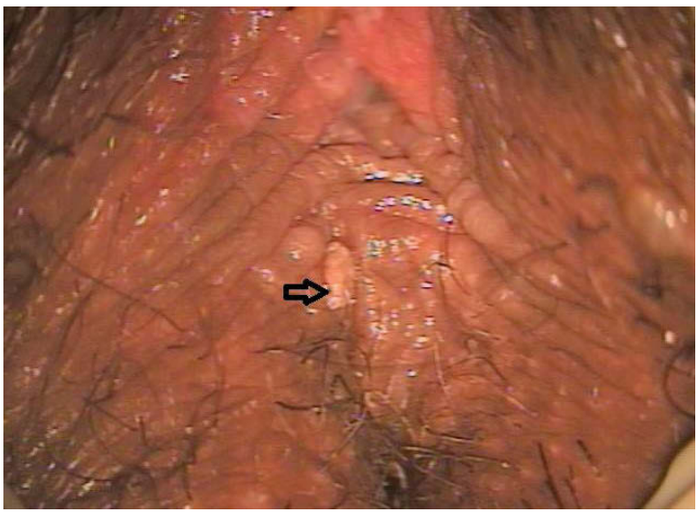
1.11. MOLUSCO CONTAGIOSO

Infecção por poxvírus, que é um DNA vírus. Apresenta-se como lesões papulosas, com umbilicação ou depressão central, variando de 3 mm a 6 mm de diâmetro e, geralmente, sendo múltiplas e isoladas. A tendência em crianças pequenas é não intervir. O tratamento pode ser feito com curetagem da lesão, ou aplicação de ácido tricloroacético (ATA), ou criocauterização, ou laser.

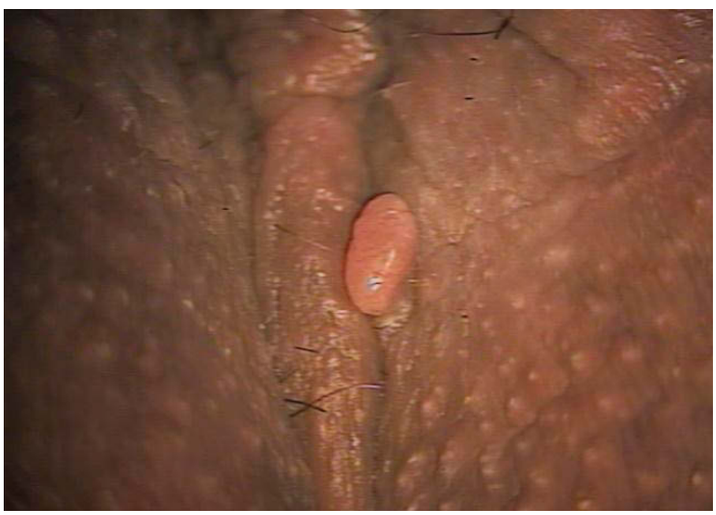
1.12. CONDILOMA VULVAR

Lesão induzida pelo Papilomavírus humano (HPV), que é um DNA vírus, sendo a IST viral mais prevalente. O HPV tem sua maior importância pelo seu potencial oncogênico (será abordado de forma detalhada em um capítulo específico). Os tipos de HPV relacionados à manifestação de condiloma acuminado são geralmente os de baixo potencial oncogênico, 6 e 11. Tem aparência verrucosa, papilar ou séssil, e podem ser únicos ou múltiplos. A associação com lesões cervicais e vaginais é frequente.

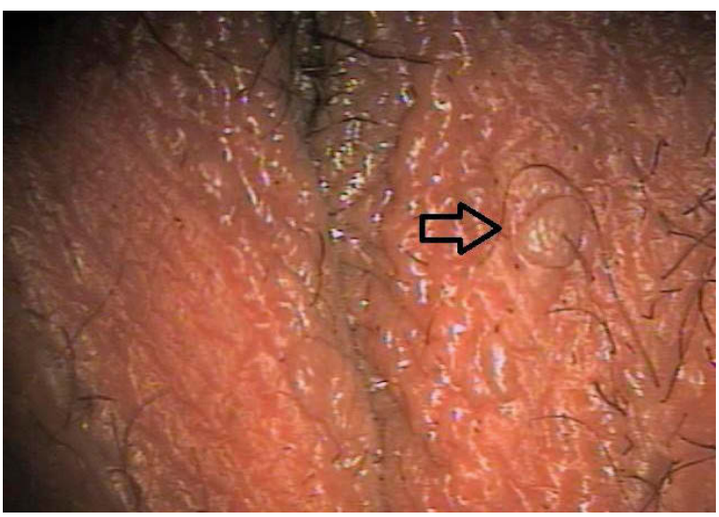
Condiloma acuminado vulvar em períneo.



Condiloma acuminado vulvar.



Condiloma acuminado perineal.



Condiloma acuminado com aspecto de pápula verrucosa.

Condilomatose vulvar – lesões múltiplas.

1.13. NEVOS MELANOCÍTICOS

São tumores benignos da pele formados por agrupamentos de células neurais benignas derivadas da crista neural, situados na derme e epiderme. Podem se apresentar ao nascimento ou serem adquiridos, maculares ou papulares. Não são muito comuns na pele vulvar, e os três tipos de nevos (juncionais, compostos e intradérmicos) têm distribuição aproximadamente igual na vulva. Usualmente na vulva, são circunscritos, com bordas regulares, uniformemente pigmentados e menores que 10 mm.

Nevos melanocítico na pele vulvar.

1.14. GRANULOMA PIOGÊNICO

É uma pápula muito vascularizada que se desenvolve em um local de trauma prévio e, apesar do nome, não tem etiologia infecciosa. A cor pode ser vermelho claro ou azul enegrecida, pode ser ulcerada ou crostosa e, ocasionalmente, podem ocorrer lesões satélites em torno de

uma lesão central maior. Diagnóstico diferencial com molusco contagioso e angioceratoma deve ser feito. O tratamento é a excisão.

1.15. CERATOSE SEBORREICA

É uma lesão papulosa intraepitelial benigna com hiperceratose, cistos córneos, acantose e papilomatose na epiderme, frequentemente vistas em pessoas acima de 40 anos e mais idosas, mas raras na vulva. A lesão é elevada acima do nível da pele, bem demarcada e usualmente pigmentada, com superfície papilomatosa ou ceratósica. Assintomática. Biópsia deve ser realizada na dificuldade diagnóstica.

1.16. CANDIDÍASE VULVAR

É uma infecção fúngica da vulva causada comumente pela *Candida albicans*, mas pode ser causada por outras espécies de cândida. Geralmente, tem candidíase vaginal associada. A vulva fica eritematosa, frequentemente com uma película branca aderente, e a paciente refere prurido intenso. Diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com eczema, líquen simples crônico (mais hiperplásico e menos difuso), psoríase (tem aparência mais descamativa), doença de Paget (raramente difusa), vulvite reativa. O tratamento consiste no uso de antifúngicos orais e/ou tópicos e sintomáticos.

1.17. PSORÍASE

É uma dermatose papuloescamosa caracterizada por pápulas eritematosas e placas cobertas com escamas prateadas ou brancas. Procurar lesões semelhantes em locais encontrados com mais frequência, como superfícies extensoras dos cotovelos, joelhos e couro cabeludo, região lombar também ajuda a confirmar o diagnóstico clínico. A terapia é de acordo com a extensão e gravidade da doença e, como tem em outras áreas, deveria ser encaminhada ao dermatologista.

1.18. PÓLIPO FIBROEPITELIAL

É um tumor polipoide benigno que possui componentes estromal e epitelial variados e surgem a partir de um nevo em regressão. Também conhecido como acrocórdone. Diagnóstico diferencial deve ser feito com o nevo intradérmico. Tratamento excisional se houver crescimento aumentado, ou sintomáticos, ou em áreas que causem desconforto ao usar a peça íntima.

1.19. ENDOMETRIOSE

É a implantação ectópica de glândulas e estroma endometriais. É raro na vulva e pode acontecer em áreas da episiotomia. A paciente geralmente apresenta um pequeno aumento e dor cíclica no local da implantação, que pode ser endurecida. O tratamento é excisional.

1.20. TUMOR DE CÉLULA GRANULAR

É uma neoplasia benigna que se origina da bainha neural. Pode acometer crianças e adultos. Em mulheres, 7 % dos casos atingem a vulva, mas podem ser encontrados em qualquer região da pele e tecido celular subcutâneo, e na língua. Apresenta-se como um tumor endurecido palpado na derme superficial. Os locais vulvares mais acometidos são grandes lábios, monte pubiano e próximo ao clitóris. A terapêutica que deve ser instituída é a excisão cirúrgica.

1.21. HEMANGIOMA CAVERNOSO

É um tumor vascular resultante de uma má formação que resulta na dilatação de vasos sanguíneos. Aparece com frequência já nos primeiros meses de vida, e seu crescimento pode ser inicialmente rápido. Porém, depois, pode regredir ou parar de crescer. É uma lesão esteticamente desagradável. Sua avaliação de extensão de profundidade deve ser avaliada antes de alguma intervenção, se for necessária, e o parto vaginal deve ser evitado, pelo risco de trauma e sangramento local no parto.

1.22. HIDRADENOMA PAPILAR

É um tumor benigno apócrino, pouco frequente e encontrado quase na sua totalidade em mulheres brancas. Acomete mais o sulco interlabial ou suas proximidades. É um nódulo pequeno móvel, bem delimitado, geralmente menor que 1 cm. O tratamento pode ser a excisão da lesão.

1.23. LEIOMIOMA

É um tumor do músculo liso e, na vulva, pode se desenvolver da musculatura lisa dos vasos sanguíneos, do tecido erétil e do músculo eretor dos pelos. Apresenta-se como uma nodulação móvel geralmente pequena e em grandes lábios. O tratamento é a excisão cirúrgica.

1.24. LIPOMA

É um tumor benigno de células adiposas (adipócitos). Apresenta-se comumente como uma massa palpável em grande lábio, com aspecto macio e lobulado. Não necessita de tratamento quando assintomático, é estável no tamanho e na forma e, se houver crescimento rápido ou desconforto, pode ser excisado.

1.25. HERPES GENITAL

É uma infecção pelo herpesvírus, que é um DNA vírus de dupla fita, causando um processo inflamatório agudo, recorrente, ou não. É a causa mais comum de úlcera vulvar infecciosa

nos EUA. Apresenta-se, inicialmente, com um prurido e sensação de queimação local, seguido pelo aparecimento de vesículas, que podem romper formando erosões e úlceras dolorosas, tornando-se, talvez, coalescentes. Há possibilidade de sintomas de febre, astenia e disúria. Nos quadros mais exuberantes e disseminados, deve ser pesquisado imunocomprometimento. A regressão espontânea pode acontecer em aproximadamente 6 semanas, e as recorrências são relativamente frequentes. O tratamento deve ser feito com uso de antivirais, como o aciclovir, e controle dos sintomas.

1.26.CANCROIDE

É uma IST causada pelo *Haemophilus ducreyi*, bacilo anaeróbico facultativo, Gram-negativo, que se manifesta por presença de lesões papulosas que podem ser pustulosas ou ulcerar, essas úlceras são dolorosas, eritematosas, de base não endurecida e geralmente de bordas irregulares. Podem ser únicas ou múltiplas, e quase sempre, são encontradas pápulas, pústulas e úlceras de modo simultâneo. Adenopatia inguinal é frequente, com formação de bubão. Seu principal diagnóstico diferencial é com a herpes genital. O tratamento é com antibiótico, e, entre as opções terapêuticas, estão a Eritromicina 500 mg via oral de 6 em 6 horas por 7 dias, ou a ceftriaxona 250 mg IM dose única, ou azitromicina 1 g via oral dose única também. O ciprofloxacin pode ser também usado na dose de 500 mg via oral de 12 em 12 horas. A drenagem do bubão eventualmente pode ser realizada por aspiração.

1.27. HIDRADENITE (HIDROSADENITE) VULVAR

É uma doença crônica, iniciada pela obstrução e subsequente inflamação das glândulas apócrinas com consequente formação de trato sinusal, infecção secundária e abscesso. As bactérias responsáveis pela infecção secundária mais frequente são os *Sthaphylococcus aureus*, *Estreptococos* e *Bacteroides*. Ocorre após o início da puberdade, e os locais frequentemente envolvidos são axila (mais frequente), virilha, vulva, área perirretal e mama. O quadro inicia-se com um desconforto nas glândulas apócrinas da pele, perifoliculite, nodulações dolorosas que, com a progressão e infecção secundária, podem surgir os abscessos geralmente crônicos e recorrentes, ulcerações e formação de fístulas e posterior fibrose cicatricial.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com doença de Crohn vulvar, que diferentemente da hidradenite supurativa é primariamente um processo ulcerativo, geralmente com úlceras extensas e profundas que podem seguir um aspecto linear lateral ao grande lábio.

A terapêutica pode variar desde o uso de antibióticos tópicos e sistêmicos, medicações com ação antiandrogênica, imunossuperssores, drenagens e até cirurgia com excisão local ampla com uso de enxertos ou com cicatrização por segunda intenção.

1.28. LINFOGRANULOMA VENÉREO

1.28.1. Líquen simples crônico

É um espessamento inespecífico da pele decorrente da coçadura local, com possível componente psicossomático (estresse e ansiedade). Antes era chamado de hiperplasia escamosa.

O sintoma mais frequente é o prurido, que pode variar em sua intensidade, de leve a intenso.

Apresenta-se com lesões em cores variadas (acinzentada, esbranquiçada ou eritematosa), com acentuação dos sulcos naturais e hiperqueratose. Pode apresentar escoriações, devido à coçadura. A morfologia vulvar encontra-se preservada e não acomete a vagina.

O diagnóstico pode ser clínico e/ou por biópsia, e o histopatológico pode apresentar acantose, papilomatose, hiperqueratose, discreto infiltrado inflamatório e é Periodic acid-reactive Schiff (PAS) negativo.

O tratamento deve ser iniciado com uso de corticoide tópico, que pode ser um dos citados a seguir:

- Valerato de betametasona a 1%: 2 vezes ao dia por 20 a 30 dias; ou
- Proprionato de clobetasol 0,05%: 1 vez ao dia à noite, por 20 a 30 dias.

A seguir, pode ser usado ainda o acetato de hidrocortisona 2 vezes ao dia, por mais 20 a 30 dias. Medidas adicionais devem ser usadas também, como usar sabões/sabonetes leves, hidratante. É importante controlar o estresse e o desejo de coçar, às vezes sendo necessário avaliação com psiquiatra e uso de antidepressivo.

1.28.2. Líquen escleroso

É uma doença inflamatória crônica, de origem desconhecida, provavelmente autoimune. Tem potencial oncogênico, porém baixo (2% a 4%). Apesar disso, aproximadamente 80% dos cânceres epidermoide da vulva estão associados ao líquen escleroso.

As manifestações clínicas mais comum são:

- Mancha hipocrômica simétrica acometendo geralmente vulva, períneo e região perianal, fazendo o formato em 8;
- Hipotrofia ou atrofia com apagamento parcial ou total dos pequenos lábios;
- Fusão parcial ou completa do prepúcio do clitóris, fazendo o sepultamento do mesmo, porém sem perda da função;
- Presença de equimoses, petéquias e escoriações;
- Pele ressecada;
- Áreas de hiperqueratose;
- Vagina sem alterações relacionadas.

Os sintomas mais frequentes são prurido (71%), ardor (33%) e dispareunia.

O diagnóstico clínico pode ser confirmado pela biópsia e histopatológico.

Na histopatologia, observa-se perda das criptas epidérmicas com atrofia. A derme superficial apresenta-se com aspecto homogêneo, com edema e esclerose do colágeno, e um infiltrado inflamatório linfocitário numa faixa imediatamente abaixo. Hiperplasia de células escamosas e hiperceratose podem estar presentes.

Um dos diagnósticos diferenciais é com o vitiligo, em que não há alteração morfológica vulvar, nem alteração na textura da pele.

A conduta terapêutica é o uso do corticoide tópico de alta potência. No Hospital das Clínica da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), no Setor de Colposcopia, coordenado por Dr.ª Angelina Maia, o esquema adotado é:

PROPIONATO DE CLOBETASOL tópico, em forma de pomada, 1 vez ao dia (à noite) diariamente no primeiro mês, e a seguir dias alternados, no segundo mês. Pode ser necessário mais um mês de tratamento e, nesse terceiro mês, deve-se usar 2 vezes por semana.

No seguimento, que deve ser anual e para o resto de sua existência, se retornarem os sintomas de prurido e/ou hiperqueratose difusa, o esquema com propionato de clobetasol pode ser repetido.

Orientar a paciente sobre sinais de alerta que devem fazê-la retornar antes do período do controle de seguimento, que são nódulos, úlceras e lesões crescidas.

O tratamento não consegue curar o líquen escleroso, mas sim oferecer um controle da doença e do desconforto vulvar, aliviando o prurido, limitando a hiperqueratose e prevenindo o câncer de vulva. Lembrando que não devolve a anatomia normal anterior da vulva, mas pode suavizar a alteração da coloração.

1.28.3 Líquen plano

É uma dermatose muco-cutânea de etiologia desconhecida.

Na vulva, apresenta-se com eritema e/ou erosão no vestíbulo, e pode haver alteração na mucosa vaginal. Quando acomete a mucosa vaginal, esta pode ficar eritematosa, ter presença também de erosões e, em casos extremos, o colo ficar embutido devido a aderências das paredes vaginais decorrentes de erosões frequentes e extensas. Assim como no líquen escleroso, pode apresentar fusão do prepúcio do clitóris e atrofia dos pequenos lábios. Difere do líquen escleroso por não possuir mancha hipocrômica regular, e no líquen escleroso não haver comprometimento vaginal.

O tratamento é realizado com corticoide tópico de alta potência na vulva (propionato de clobetasol – uso local diariamente por 30 dias e, a seguir, mais 30 dias em noites alternadas) e corticoide de leve a moderada potência na vagina, associado a antibiótico.

2. LESÕES BENIGNAS DA VAGINA

A vagina é uma estrutura tubular fibromuscular, mediana, com mucosa pregueada que permite uma comunicação desde o colo do útero até a vulva, com comprimento aproximado de

7 cm a 9 cm, sendo composta de três camadas: mucosa, muscular e adventícia. O epitélio do seu revestimento é igual ao ectocevical do colo, pavimentoso estratificado, não ceratinizado.

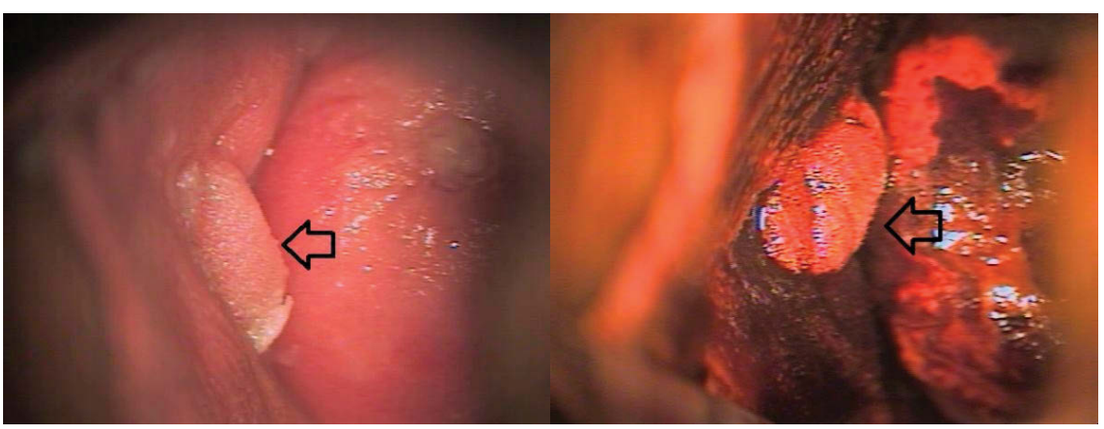
Algumas infecções cervicais e vulvares também podem acometer a vagina, com sintomatologia e diagnóstico semelhantes, bem como algumas outras patologias, como a endometriose, por exemplo. Porém existem patologias próprias dessa região.

2.1 GRANULOMA DE CÚPULA VAGINAL

Ocorre como uma reação tipo corpo estranho em algum ponto da linha de sutura da cúpula vaginal após histerectomia total, apresentando-se como nodulação granulomatosa, hiperemiada e, por vezes, sangrante ao toque. Os sintomas mais frequentes são a secreção vaginal anormal e a sinusorragia. O tratamento é a exérese, realizada de forma ambulatorial.

2.2. CONDILOMA VAGINAL

Lesão HPV induzida, já descrita nas infecções de vulva e colo, podendo acometer qualquer região das paredes vaginais, sendo mais comum as laterais e, além da forma clássica condilomatosa, pode se manifestar também como epitélio branco micropapilar, ou não.



Condilomatose vaginal em parede lateral direita, após acido acético e Schiller.

2.3. ANOMALIAS CONGÊNITAS

2.3.1. Septo vaginal transversal

É um defeito de fusão vertical que ocorre em torno da 20ª semana de gestação, assim como as demais malformações congênitas vaginais. Esse septo divide a vagina em dois segmentos, reduzindo o seu comprimento funcional e causando obstrução do canal vaginal. A ressonância magnética está indicada para a programação da septoplastia, pois avalia a espessura do septo e permite a identificação do colo uterino. Também diferencia septo vaginal superior da agenesia cervical, que é importante para a conduta cirúrgica.

2.3.2. Septo vaginal longitudinal

É um defeito de fusão dos ductos müllerianos laterais, resultando na duplicação do útero e da vagina, em graus variados. Quando necessário, a correção é cirúrgica.

2.3.3. Hímen imperfurado

O hímen é uma membrana dérmica situada no orifício externo da vagina e é geralmente perfurado. O hímen imperfurado representa falha do processo de recanalização da vagina, deixando-a completamente fechada, e o diagnóstico ocorre principalmente ao longo da infância durante o exame físico de rotina da criança pelo pediatra, ou então na menarca, quando o sangue menstrual é impedido de sair, devido a essa obstrução pelo hímen.

2.3.4. Síndrome de mayer-rokitansky-kuster-hauser

Caracteriza-se por aplasia vaginal associada a outras anomalias dos ductos de Müller. A forma clássica consiste na ausência do útero e dos dois terços proximais da vagina, podendo também ser identificados graus variados de comprometimento dessas estruturas.

2.3.5. Cisto do ducto de gartner

Ocorre devido à involução incompleta da porção vaginal do ducto mesonéfrico. Na maioria das vezes, são pequenos e assintomáticos, mas podem causar dispareunia, interferir com o parto e associar-se a malformações do trato urogenital. Localizam-se na parede anterolateral e superior da vagina, e geralmente não precisam de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hidrosadenite da vulva – caso exuberante com resolução cirúrgica. Nasser L V, PasinI C V P, EnokiharaII M Y , GolcmanIII B. Diagn Tratamento. 2011;16(1):9-13.

2. Deffeux X, Rochambeaud B, Chene G. Hysterectomy for benign disease: clinical practice from the French College of Obstetrics and Gynecology. Eur J ObstetricGynecolBiol 2016; 202: 83-91.

3. Wilkinson E J, Stone I K. Atlas de Doenças da Vulva. Revinter. Segunda edição.

4. J Sex Med. 2008 Feb;5(2):276-83. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00703.x. Epub 2008 Jan 2.The vulvar dermatoses Burrows, L J, Shaw H A, Goldstein A T

5. 2011 ISSVD Terminology and Classification of Vulvar Dermatological Disorders: An Approach to Clinical DiagnosisLynch, Peter J.; Moyal-Barracco, Micheline; Scurry, James; More Journal of Lower Genital Tract Disease. 16(4):339-344, October 2012

6. 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. Bornstein, Jacob MD, MPA; Goldstein, Andrew T. MD; Stockdale, Colleen K. MD, MS; Bergeron, Sophie PhD; Pukall, Caroline PhD; Zolnoun, Denniz MD, MPH; Coady, Deborah MD On behalf of the consensus vulvar pain terminology committee of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH), and the International Pelvic Pain Society (IPPS) Journal of Lower Genital Tract Disease: April 2016 - Volume 20 - Issue 2 - p 126-130. Acesso em 16 de maio de 2021. doi: 10.1097/LGT.0000000000000190

7. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. Lynch PJ, Moyal-Barrocco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J. http://www.reproductivemedicine.com/feature/2007/feature012007.php. J Reprod Med. 2007;52:3–9

CAPÍTULO 17

VIOLÊNCIA SEXUAL: COMO CONDUZIR

Francisca Lopes dos Santos Macedo

Introdução

No Brasil, bem como em diversos países do mundo, a violência sexual é vista como um sério problema de saúde pública por ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade feminina. É uma das manifestações da violência mais cruéis, também considerada uma violação dos direitos humanos, tendo em conta que uma vida sexual satisfatória livre de coerção ou risco de gravidez não desejada ou adquirir doença é um dos direitos sexuais e reprodutivos mais básicos da mulher.[1]

Apesar de não exclusiva, é uma prática que acomete eminentemente o sexo feminino, envolvendo mulheres de todas as idades, de diferentes níveis econômicos e sociais, em espaço público ou privado e em qualquer fase da vida. É um fenômeno universal que tem exigido esforço de grupos e governos para sua eliminação.[2]

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define violência como o uso de força física ou poder, na prática ou em ameaça, contra si próprio, outra pessoa ou contra um grupo ou comunidade que ocasione ou possa ocasionar sofrimento, morte, dano psicológico, desenvolvimento prejudicado e/ou privação. Essa definição faz ligação com a intenção de realização do ato, independentemente do resultado provocado.[3]

A violência de gênero é reconhecida desde 1980 como uma questão de saúde pública, sendo definida como qualquer ato de violência baseado em gênero, que efetivamente resulte ou possa resultar em agravo ou lesão física, sexual, psicológica ou em sofrimento. Na violência física, a força é usada intencionalmente de modo que pode causar a morte ou ferimentos. Na violência sexual, a força é utilizada para forçar um ato sexual indesejado.[4]

No Brasil, a Lei n.º 11.340, de 7 de agosto de 2006, popularmente conhecida como Lei Maria da Penha, no seu art. 7º, dispõe que a violência sexual é entendida como qualquer conduta que constranja a presenciar, a manter ou a participar de relação sexual não desejada, mediante intimidação, ameaça, coação ou uso da força; que induza a comercializar ou a utilizar, de qualquer modo,

sua sexualidade, que impeça de usar qualquer método contraceptivo ou que force o matrimônio, a gravidez, o aborto ou a prostituição, mediante coação, chantagem, suborno ou manipulação; ou que limite ou anule o exercício de direitos sexuais e reprodutivos.[5]

A OMS relaciona essa violência à maior ocorrência de diversos problemas de saúde física, reprodutiva e mental, assim como ao maior uso de serviços de saúde por parte das mulheres. Entre as consequências da violência sexual, encontram-se a gravidez não desejada, aquisição de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), incluindo contaminação pelo vírus da Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), além do trauma psíquico, que pode ser grave e permanente.[6]

O risco de adquirir uma DST, através de um episódio de violência sexual, é estimado entre 4% a 30%, tanto em países desenvolvidos como nos subdesenvolvidos. As taxas variam segundo a faixa etária, assim como para cada agente específico. Quando não são prevenidas ou tratadas precocemente, essas infecções podem levar a sérias complicações, a exemplo de doença inflamatória e dor pélvica crônica, esterilidade por causa tubária, gravidez ectópica, entre outras.[7]

A transmissão sexual do HIV, agente causal da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), está bem estabelecida, bem como o maior risco por meio do sexo anal. O risco é aumentado ainda mais se a agressão provoca feridas na região genital ou anal, como acontece constantemente na violência sexual contra crianças e adolescentes.[7]

As consequências psicológicas da violência sexual são muito variáveis, incluindo depressão, ansiedade, fobias, uso de drogas ilícitas, tentativa de suicídio, estresse pós-traumático ou síndrome do trauma do estupro. Embora essas síndromes sejam menos frequentes, outras sequelas psicológicas são observadas com regularidade e podem se expressar de várias formas: fadiga, cefaleia, transtornos do sono e do apetite. Também há relatos de maior incidência de alterações menstruais, dor pélvica crônica, dispareunia e disfunções sexuais em mulheres com história de violência sexual do que aquelas que nunca sofreram esse tipo de violência.[6]

A gravidez resultante de estupro é quase sempre rejeitada pela mulher e, portanto, frequentemente termina em abortamento. Isso pode ter graves consequências nos países com leis restritivas, em que o aborto seguro não é acessível, ainda que nos casos previstos na lei, como acontece no Brasil. A atitude preconceituosa de gestores e profissionais da saúde desestimula as mulheres a solicitar atendimento, restringindo o acesso ao aborto legal e seguro. Um dos objetivos da Norma do Ministério da Saúde é, justamente, derrubar essas barreiras e facilitar o acesso em hospitais públicos.[8]

Apesar da sua gravidade, a violência sexual ainda é um crime subnotificado. São várias as razões que levam as vítimas a não comunicar o ocorrido. A mais importante causa é o medo de se expor e o sentimento de vergonha que acomete a vítima. A proximidade do agressor também é uma ameaça que, na maioria das vezes, garante a impunidade. Outra causa é a desinformação. O desconhecimento a respeito da existência do serviço de referência para atendimento é motivo da dificuldade em buscar ajuda logo após o acontecido. Por não saber da importância das medidas de emergência, bem como do direito à interrupção legal da gestação, muitas não procuram atendimento, piorando os danos de curto e longo prazo.[9]

Atendimento à vítima de violência sexual

A sexualidade é aspecto fundamental na vida do ser humano, elemento essencial à própria dignidade da pessoa. Durante a vida, a sexualidade vai sendo construída, integrando a estrutura do indivíduo. Nesse sentido, práticas de violência, como o abuso sexual, compreendem agressões extremamente danosas às vítimas, sendo potencializadas quando a sexualidade ainda está na fase inicial, como nos casos de crianças e adolescentes. Assim, é indispensável que todo o ordenamento jurídico seja mobilizado para atender à necessidade de proteção.[10]

O Ministério da Saúde preconiza a garantia do atendimento à vítima de violência sexual em serviços de saúde, com a finalidade de diminuir os agravos gerados por esse tipo de violência, como prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e gravidez indesejada. Conforme recomenda Nota Técnica, o atendimento às vítimas de violência sexual abarca toda mulher pós-púbere, menopausada e não púbere maior de 14 anos, que relate ter sofrido violência sexual das seguintes formas: estupro, atentado violento ao pudor com penetração oral e/ou anal ou sem penetração com ejaculação externa próxima à região genital. É oferecido durante as 24 horas; priorizado no momento em que a vítima chega ao serviço, sendo atendida preferencialmente em local tranquilo e privativo.[11]

A equipe multidisciplinar para assistência visando redução dos agravos físicos, psíquicos e sociais, é composta por enfermeiros, ginecologistas, infectologistas, assistentes sociais e psicólogos, seguindo protocolos específicos para cada área, com prontuário para registro e arquivo do atendimento e observações dos diferentes profissionais, anotadas em única ficha clínica.[9]

A abertura do Boletim de Ocorrência (B.O.) é prerrogativa da mulher. Porém a vítima ou seus representantes legais são estimulados a comunicar às autoridades policiais e judiciárias, mas cabe a estes a decisão final. Sublinhe-se que a consulta ginecológica não substitui o Exame de Corpo de Delito. O hospital comunicará a violência às autoridades nos casos previstos em lei e ao Conselho Tutelar da Infância e Juventude (os menores de 18 anos).[12]

O baixo número de centros de atendimentos voltados à questão psicológica não é o único problema nos centros de saúde que deveriam assistir essas vítimas. Não há um regimento padrão de esfera nacional para proceder com o atendimento em saúde das vítimas de violência sexual, o que varia de estado para estado e, até mesmo, de hospital para hospital. Apesar das diferenças entre regiões e redes de atendimento, os protocolos são, em geral, adaptações da Norma Técnica do Ministério da Saúde à realidade local.[13]

Protocolo de assistência

Para que ocorra comunicação adequada da ocorrência de doenças e agravos, existe a notificação compulsória, que as reúne de forma sistematizada e exige que o profissional de saúde realize esse procedimento, principal fonte de informações da vigilância epidemiológica. O atendimento emergencial, nas primeiras horas após a violência sexual, tem por objetivo acolhimento e administração de anticoncepção de emergência e a profilaxia para as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), doenças virais e bacterianas.[14]

Em que pese as diferenças entre regiões e redes de atendimento, os protocolos que norteiam esses procedimentos são baseados no que está disposto na Norma Técnica. Somado a isso, há alguns fluxogramas de diagnósticos rápidos para IST, artigos de leis da Constituição Federal que tratam sobre o aborto legal em caso de estupro e sobre a notificação compulsória, proposição de ficha de registro de atendimento dessas situações para os serviços de saúde.[13]

A assistência deve ser organizada por meio de conhecimento científicos atualizados, bases epidemiológicas sustentáveis e tecnologia apropriada. As ações de atenção à saúde devem estar disponíveis para toda a população, do município ou região, sendo atribuído às instituições assegurar cada etapa do atendimento, abrangendo as medidas de emergência, acompanhamento, reabilitação e tratamento dos eventuais impactos da violência sexual sobre a saúde física e mental da vítima.[15]

Essas inciativas representam uma ação importante para garantir a união necessária de esforços para combater a violência, assegurar o acesso ao atendimento integral e humanizado, como também contribuir para o enfrentamento da impunidade dos agressores. Pressupõe, além da garantia da contracepção, prevenção de doenças; atendimento simultâneo pericial e médico; aborto seguro previsto em lei ou assistência pré-natal ou adoção; busca melhorar a qualidade, agilizar e evitar perda das provas periciais; e estimular as notificações.[16]

O acolhimento deve ocorrer em ambiente reservado, estando a vítima amparada desde o início por um membro de equipe capacitada. Após a obtenção de um breve histórico dos fatos que caracterizaram a violência sexual, deve-se realizar contato com as delegacias de referência para solicitação dos exames periciais, acionando-se as unidades da Delegacia da Mulher; ou, nos casos de vítimas menores de 14 anos, os Núcleos de Proteção à Criança e ao Adolescente (NUCRIA). É fundamental que o prazo decorrido entre o momento da violência sexual e o atendimento hospitalar seja o menor possível, não ultrapassando 72 horas. Após esse período, a profilaxia para as IST e a prevenção de gravidez, bem como a coleta de material biológico para identificação do agressor, tornam-se pouco eficazes.[17]

Os exames periciais solicitados podem ser de conjunção carnal, ato libidinoso, lesões corporais e exame toxicológico. A conjunção carnal refere-se à penetração do pênis na cavidade vaginal, e o ato libidinoso relaciona-se a qualquer outro ato de natureza sexual, incluindo-se o coito anal, sexo oral, manipulação genital e masturbação. O exame ginecológico compreende exame de mamas, da vulva, do períneo, região anal e, em especial, do hímen. São descritas as características do hímen, se íntegro ou roto, se elástico (complacente) ou inelástico. O hímen complacente apresenta orla estreita e elástica, e óstio amplo. Existindo rotura, deve-se caracterizar como recente ou antiga. Na rotura recente, encontram-se bordas avermelhadas e intumescidas, com a presença de crosta sanguínea úmida, equimose ou lesões irregulares. Achados decorrentes do coito anal caracterizam-se como escoriações, equimoses, edema e laceração da mucosa com sangramento ou tecido de granulação.[11]

Deve-se proceder a coleta de sangue para posterior confronto de DNA com o do possível agressor. A coleta de urina permite a realização de exames toxicológicos, como a análise de maconha e cocaína e seus derivados. Para a pesquisa de espermatozoides, são utilizados

swabs esterilizados de haste longa e flexível. A depender da história clínica, o material deve ser coletado em cavidade vaginal, vulva, regiões anal, perianal, cavidade oral e outras em que possam ter acumulados resíduos biológicos, como a região subungueal, entre seios e interglútea. Recolhem-se materiais inanimados como absorventes, fraldas, papel higiênico, vestes íntimas e roupas em geral que possam apresentar material ejaculado. Nas manchas encontradas nas vestes, realizam-se exames com luz fluorescente, identificando áreas em que a presença de espermatozoides é pesquisada. Pelos e cabelos com características diversas da vítima são coletados. Esses materiais devem ser acondicionados em envelopes de papel.[11]

O médico perito deve detalhar ao médico plantonista as lesões decorrentes de agressões físicas e/ou sexuais que possam requerer cuidados. O atendimento passa a integrar a rotina dos serviços de emergência. Iniciam-se, de imediato, medidas de proteção, incluindo-se a anticoncepção de emergência e prevenção de infecções sexualmente transmissíveis. A realização do Boletim de Ocorrência pode ser postergada para quando a vítima estiver psicologicamente apta. Salvo situações de maior gravidade que necessitem internação hospitalar, inexiste necessidade de a vítima submeter-se a novo exame pericial. Em se tratando de atendimento a menores ou incapazes, compete ao serviço social acionar o Conselho Tutelar para que sejam estabelecidas as medidas de proteção. A verificação dos testes de detecção das infecções de transmissão sexual é realizada posteriormente por médico infectologista ou ginecologista, em consulta agendada na instituição hospitalar que a acolheu.[10]

Aspectos emocionais / psicológicos: transtorno de estresse pós-traumático

A violência sexual é um fenômeno social e de saúde pública, com catastróficas repercussões físicas e psicossociais na vida da vítima. As consequências que acompanham a violência sexual são graves e, muitas vezes, acometem eternamente. Dentre elas, inclui-se a contaminação por doenças, a gravidez indesejada, o aborto inseguro, transtornos psiquiátricos, somatização e uso de substâncias psicoativas, além do suicídio.[16]

Vítimas de violência sexual em geral apresentam limitações em atividades sociais, quando comparadas às demais pessoas. Logo, deve-se considerar que os efeitos são sentidos não apenas pela vítima, mas também pela sociedade, destacando-se os custos com assistência médica, com o sistema penal e judiciário e com a queda da produtividade e da qualidade de vida da vítima e seu entorno.[18]

Nesse sentido, as vítimas de violência sexual exigem amplo suporte emocional e, por isso, serviços multidisciplinares devem ser oferecidos a todos os envolvidos nessa situação. A avaliação precisa ser muito cuidadosa, considerando que o processo em si pode ser traumatizante, caracterizando um caráter de revitimização, que pode agravar os sentimentos da vítima, tais como vergonha, culpa, entre outros.[6]

Em determinados delitos, a perícia é fundamental para obter elementos comprobatórios. Para os casos de abuso sexual, além do exame do corpo de delito, outro instrumento processual tem imprescindível valor: a avaliação psicológica. Essa avaliação é uma atividade que se constitui

na busca sistemática de conhecimento a respeito do funcionamento psicológico das pessoas, do seu estado mental, entendendo-se o antes e depois da violência, de tal forma a poder orientar futuramente ações e decisões.[19]

Para responder aos quesitos de forma adequada, a perícia psicológica deve seguir certos parâmetros. Essa avaliação deve contemplar o tripé: Avaliação do estado mental; Avaliação do suporte social Diagnóstico da reação aguda de estresse e do estresse pós-traumático. Deve ser realizada entrevista, o levantamento de informações relacionadas à vida da vítima e ao evento traumático decorrente do abuso, e a realização de testes psicológicos. A partir da coleta de dados, o profissional sistematiza e organiza o conhecimento em relatório que passa a ter valor profissional.[20]

A avaliação e o tratamento têm de possibilitar que a vítima tenha o seu tempo para construir uma relação de confiança e segurança com os profissionais da equipe de atendimento. As vítimas vivem um paradoxo: ao mesmo tempo que sentem necessidade do apoio, também mantêm sentimentos que dificultam sua adesão ao acompanhamento. O hospital torna-se também um evento estressor, que a remete constantemente à violência que sofreu. Esse dualismo pode causar uma angústia que leva ao abandono da assistência, assim como agravamento de manifestações e sintomas.[17]

O Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT) é descrito como um conjunto de sintomas envolvendo altos níveis de ansiedade e definido como um transtorno de ansiedade que se desenvolve após exposição a um evento traumático, descrevendo-se reações agudas a um estresse extremo. É um fenômeno complexo e multidimensional, caracterizado por um conjunto de sinais e sintomas físicos, psíquicos e emocionais em decorrência de o portador ter sido vítima ou testemunha de atos violentos ou de situações traumáticas que representaram ameaça à vida. A aplicação de instrumentos devidamente validados para rastreamento permite a identificação precoce do transtorno e facilita o tratamento e o acompanhamento. [21]

A avaliação do suporte social é um fator capaz de proteger e promover a saúde, gerando efeitos benéficos para a saúde tanto física como mental, guardando uma estreita relação com o bem-estar. Assim é fundamental a avaliação do grupo social no qual a vítima está inserida para análise das consequências biopsicossociais.[6]

O diagnóstico da reação aguda de estresse e do estresse pós-traumático deve ser observado. São duas as características centrais do TEPT: o evento traumático, associado a uma resposta intensa de medo, desamparo ou horror; e a tríade psicopatológica, na qual, em resultado a esse evento traumático, são desenvolvidas três dimensões de sintomas: o re-experimentar do evento traumático, a evitação de estímulos a ele associados e a presença persistente de sintomas de hiperestimulação autonômica. Diferente do quadro de reação aguda ao estresse, que mostra um conjunto de sintomas semelhantes, mas traz como aspecto diferencial o tempo de duração.[21]

O traço essencial desse transtorno é que seu desenvolvimento está ligado a um evento traumático de natureza extrema, como é o caso de violência sexual. A vítima desse tipo de trauma, ao ter suas barreiras violentadas, tenta construir novos limites entre si mesma e o mundo.

Porém tais delimitações são construídas de forma inadequada, com prejuízos que produzem uma série de esquemas cognitivos que são geradores de ansiedade.[8]

A violência sexual envolve questões nas dimensões singular, particular e estrutural da realidade objetiva, que merecem ser refletidas pelos profissionais da equipe de assistência. A educação permanente e o desenvolvimento pessoal devem ser potencializados, a fim de promover, além da capacitação técnica específica dos sujeitos, a aquisição de novos conhecimentos, conceitos e atitudes. Desenvolver programas de treinamento para que os clínicos passem a detectar o TEPT e aprendam estratégias de tratamento é, portanto, de fundamental importância.[22]

Aspectos legais do atendimento às vítimas de violência sexual e do aborto previsto em lei

As pessoas que sofrem violência sexual têm direito à assistência médica integral e à plena garantia da sua saúde sexual e reprodutiva. Tais direitos decorrem das normas e dos regulamentos nacionais e internacionais, em atenção aos direitos humanos fundamentais, que asseguram o direito à igualdade, à dignidade, à liberdade, à saúde, à autodeterminação, à privacidade e a não discriminação.[16]

O vínculo é o primeiro passo para se efetivar um bom atendimento, com vistas a transmitir maior segurança e apoio. Durante a assistência, as vítimas devem ser informadas, sempre que possível, sobre tudo que será realizado em cada fase do atendimento e a importância de cada etapa. Sua vontade deve ser respeitada aceitando presumível recusa de qualquer procedimento, devendo também ser oferecido apoio psicológico e medidas de fortalecimento para auxiliá-las a enfrentar os conflitos e problemas decorrentes da situação vivida.[23]

Profissionais sensibilizados e capacitados devem promover escuta qualificada, evitando julgamentos e preconceitos, respeitando a autonomia da vítima, e mantendo uma correlação de confiança. Todavia, no que concerne à capacitação dos profissionais nessa área, a literatura aponta uma baixa aproximação com o tema, o que gera desconhecimento quanto às questões de gênero, de direitos humanos e de legislações correlatas, além da relação dos direitos das mulheres como direitos humanos.[24]

Apesar de a atenção às mulheres em situação de violência sexual ter trazido com mais destaque o tema do aborto para o cotidiano dos serviços de saúde, essa questão ainda se mostra como um tabu para muitos profissionais. A recomendação para quando a mulher engravida do seu agressor sexual é, inicialmente, orientá-la sobre o seu direito de seguir com a gestação, ou de interrompê-la legalmente. Em ambos os casos, é dever dos serviços de saúde oferecer uma atenção de qualidade tanto no pré-natal, caso a mulher opte por dar seguimento à gravidez, quanto durante o aborto, nas possíveis complicações derivadas deste e ao planejamento reprodutivo pós-aborto para, inclusive, evitar recorrências.[13]

É importante que os profissionais que atendem às mulheres antes e após a interrupção legal estejam atentos e preparados para o acolhimento e apoio. Posturas de não aceitação ou julgamento mostram ser prejudiciais ao enfrentamento emocional da situação. Estar atento para

comportamentos e ações que possam ser interpretadas como preconceito ou acusação é responsabilidade dos órgãos gestores das instituições.[17]

O Código Penal Brasileiro, como regra geral, criminaliza o aborto (CP, arts. 124 a 127). Exceção é o caso de gravidez resultante de estupro. Não se pune o aborto praticado por médico, com o consentimento da gestante ou, quando incapaz, de seu representante legal, ou seja, é direito da mulher, e não há crime quando a gravidez resultar desse tipo de violência.[20]

Diz-se que há estupro quando alguém for constrangido, mediante violência ou grave ameaça, a ter conjunção carnal ou a praticar ou permitir que com ele se pratique outro ato libidinoso (art. 213). O Código Penal descreve como estupro de vulnerável, dispensando a existência de violência ou grave ameaça, se a vítima for menor de 14 anos ou, por enfermidade ou de ciência mental, não tem o necessário discernimento para a prática do ato, ou que, por qualquer outra causa, não pode oferecer resistência.[20]

O acesso ao aborto decorrente de gravidez resultante de estupro, como um direito humano sexual e reprodutivo, é uma questão de saúde pública. Abortamento previsto em lei exige para sua prática que a realização seja por médico e o prévio consentimento da gestante ou, quando incapaz (Código Civil, arts. 3º e 4º), de seu representante legal. Quando incapaz, será necessário o consentimento dos pais (Código Civil, art. 1690) ou representantes legais (Código Civil, art. 1.767). Mesmo sendo menor de 18 anos ou pessoa vulnerável, quando verificada a capacidade necessária para avaliar, determinar-se e conduzir-se por seus próprios meios para solução do problema, prevalecerá sua liberdade de decisão.[25]

Abortamento é um direito, cuja decisão cabe à mulher, que deve ser esclarecida sobre a possibilidade de interromper, ou manter a gestação até seu termo, de permanecer com a criança, ou entregá-la em adoção. Optando pelo abortamento, tem direito às condições para sua prática de forma segura (adequada e acessível, ao tratamento humano e à devida orientação – Portaria n.º 1.508/ GM, de 1º/09/2005), conforme recomendações do Comitê para Assuntos Éticos da Reprodução Humana e Saúde da Mulher da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia. O atendimento à saúde da pessoa vítima de violência sexual é estabelecido como prioritário e independe de qualquer procedimento policial e/ou judicial.[25]

A Portaria n.º 2.282, de 27 de agosto de 2020, dispõe sobre o Procedimento de Justificação e Autorização da Interrupção da Gravidez nos casos previstos em lei, no âmbito do SUS, obriga os profissionais de saúde avisar à polícia quando atender às pacientes que solicitam aborto de gestação em razão de estupro. A Lei n.º 13.931/2019 já admitia determinação de notificação, que, dessa data em diante, foi incorporada na nova portaria para a rede de saúde no país.[25]

No quesito privacidade e confidencialidade, considera-se que o serviço de saúde não pode se omitir e é obrigação do médico examinar, orientar e prescrever medicamentos à vítima de violência sexual, bem como agir com imparcialidade e manter sigilo profissional, excetuando-se o dever de notificar compulsoriamente a violência para fins epidemiológicos (Lei n.º 10.778/2003 e CP, art. 269) e de comunicar eventual acidente de trabalho com fins previdenciários (CLT, art. 169, e Lei n.º 8.213/1991, art. 21, IV, e art. 22, §2º). A recusa simples e imotivada de atendimento pode predispor a responsabilização ética, civil e criminal.[25]

No que diz respeito à violência sexual contra crianças e adolescentes, o arcabouço legal mostra que é dever do médico comunicar aos pais da vítima (Código de Ética Médica, art. 74) e à autoridade competente (Lei n.º 8.069/1990, arts. 13 e 245, Decreto-lei n.º 3.688/1941, art. 66). Excepcionalmente, se necessário à preservação da saúde e da integridade física, moral e psicológica – amparado no princípio da proteção do melhor interesse da criança e do adolescente – o médico poderá manter sigilo mediante decisão fundamentada e registrada no prontuário. [25]

O prontuário pode servir, se autorizado, como prova criminal indireta ou Laudo Indireto de Exame de Corpo de Delito e Conjunção Carnal. Objeção de consciência é direito do profissional (Resolução do CFM n.º 1.931/2009), não da instituição. Admitem-se exceções, na ausência de outro médico, em casos de urgência ou emergência, ou quando sua recusa possa trazer danos à saúde, sob pena de importar em omissão de socorro (Código Penal, art. 13).[25]

Apesar de pioneira na regulamentação da interrupção da gestação em mulheres, adolescentes e crianças vítimas de violência sexual, a legislação ainda se apresenta distanciada da prática dos serviços, necessitando de aprimoramentos para que não crie mais barreiras para o acesso ao procedimento. O amparo necessário para as mulheres que necessitam da interrupção legal por motivo de violência sexual depende da informação de diferentes profissionais e da sociedade em geral, com relação às políticas públicas existentes.[26]

O texto legal indica que os profissionais devem preservar e entregar à polícia possíveis evidências materiais do crime de estupro, tais como fragmentos de embrião ou feto visando à realização de confrontos genéticos que poderão levar à identificação do autor do crime. O texto prevê quatro fases para o procedimento que vai da justificação até a autorização do aborto nos casos admitidos em lei. A obrigatoriedade de notificar a polícia faz com que as decisões sejam tomadas de forma conjunta, o que representa um ponto de dificuldade para o acesso ao direito ao aborto legal, especialmente para as mulheres mais vulneráveis: meninas, adolescentes, negras e as que tendem a procurar serviços para diagnóstico da gravidez mais tardiamente. [25]

A esse respeito, notam-se posições contrárias no que diz respeito às medidas a serem cumpridas pelas equipes de saúde. Há quem advoga a portaria com a preocupação principal de punir o estuprador e proteger a vítima, propondo as medidas protetivas liminares necessárias. Todavia há quem defende que o referido dispositivo dificulta e torna o acesso ao aborto legal ainda mais doloroso, pois transforma o procedimento médico em caso de polícia. Para estes, contraria a Constituição e a proteção dos direitos humanos, assim como a autodeterminação da mulher, com a autonomia médica acompanhada do dever de sigilo médico e, ainda, o atendimento humanizado. Nesse entendimento, a norma poderá causar constrangimentos e medo às vítimas que já sofreram estupro e carregam uma gestação indesejada.[27]

A Sociedade Brasileira de Medicina e Comunidade também tem posicionamento contrário à referida portaria, considerando que a obrigatoriedade da notificação representa uma ruptura do sigilo médico, o que pode dificultar não apenas o acesso ao aborto legal, mas também aos cuidados em saúde de forma geral, fazendo com que as mulheres não busquem atendimento, prejudicando a adoção de medidas fundamentais, como a profilaxia de doenças e a instituição de contracepção de emergência. Além disso, a norma ainda prevê que seja obrigada a relatar e a rememorar o acontecimento ao ser submetida a um questionário, e assista e ouça os batimentos

cardíacos do feto antes que tenha garantido o seu direito. Ambas as práticas são extremamente deletérias à saúde mental da mulher, já vítima de um estupro, que então seria submetida a uma violência institucional, praticada pelo Estado.[28]

A violência sexual nem sempre provoca lesões visíveis, porém as consequências negativas permanecem, tornando as vítimas expostas a conflitos na vida social, profissional, sexual e afetiva. Com o risco de desencadear a depressão, visto que a culpa, o medo, a tristeza, a insegurança, os pensamentos negativos, o isolamento social, entre outros sintomas, favorecem a doença, sendo assim é de grande importância tratamento e apoio multiprofissional.

É fundamental que se possa diferenciar o que é da competência dos serviços de saúde e o que diz respeito à segurança pública e ao sistema de justiça. Entretanto também é importante considerar outros fatores. Como cita Ramagnoli,[29] a vítima de estupro já está passando por uma circunstância de violência complexa, então seria ainda mais embaraçoso obrigá-la a gerar o fruto de um crime.

Esse quadro só poderá ser revertido quando alguns passos forem dados. O mais importante é a criação de uma dinâmica de responsabilidade institucional para a notificação dos casos. Se por um lado é de responsabilidade profissional, ética e legal, tal notificação, por outro é a instituição que deve garantir essa conduta profissional, protegendo o indivíduo de assumir com todas as pressões, compartilhando a responsabilidade pelo caso.[30]

Em resumo, de acordo com a Nota Técnica, são recomendações:[31]

1. A violência sexual é um problema grave e é preciso que ginecologistas e obstetras estejam cientes do seu papel e capacitados para esse tipo de atendimento;

2. Mulheres que sofrem violência sexual precisam ser atendidas prioritariamente nos serviços de saúde, por equipe capacitada, que inclui médicos, enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos, entre outros, o mais cedo possível nas primeiras 72 horas após a violência;

3. O serviço de saúde não pode se omitir e é obrigação do médico examinar, orientar e prescrever medicamentos à vítima de violência sexual, bem como agir com imparcialidade e manter sigilo profissional, excetuando-se o dever de notificar compulsoriamente a violência para fins epidemiológicos (notificação obrigatória);

4. O acolhimento deve ocorrer em ambiente reservado, o mais breve possível após chegada ao serviço, estando a paciente amparada desde o início por um membro da equipe;

5. Não há necessidade de Boletim de Ocorrência para o atendimento da vítima, no entanto esta deve ser orientada para fazê-lo, posteriormente ao atendimento, com vistas à identificação do agressor e possível interrupção de violências sexuais contra outras vítimas.;

6. O atendimento e o acolhimento precoce após a vitimização permitem tomar-se medidas preventivas contra gravidez decorrente do estupro, bem como prevenção de infecções e a coleta de material biológico para identificação do agressor;

7. O ginecologista e obstetra precisam ter noções básicas sobre coleta de vestígios de crimes sexuais para atender adequadamente às vítimas.

8. É recomendável exame clínico minucioso, inclusive, ginecológico, após a devida informação à vítima dessa importância, e com a sua aprovação e a descrição das lesões decorrentes de agressões físicas e/ou sexuais que possam requerer cuidados;

9. O prontuário pode servir, se autorizado, como prova criminal indireta ou como Laudo Indireto de Exame de Corpo de Delito e Conjunção Carnal;

10. No caso de gravidez resultante de estupro, não se pune o aborto praticado por médico, com o consentimento da gestante ou, quando incapaz, de seu representante legal;

11. A interrupção da gestação é um direito da vítima, e os serviços de atendimento devem se preparar adequadamente para esse procedimento, uma vez que qualquer ginecologista tem conhecimento suficiente para realizá-lo, não necessitando de materiais especiais;

12. A objeção de consciência para a realização da interrupção legal da gravidez é um direito individual do médico e não institucional, sendo que cabe à direção do hospital prover um profissional para esse atendimento;

13. O registro oficial via Boletim de Ocorrência não é obrigatório nem necessário para a realização da interrupção legal da gestação. A comunicação de qualquer tipo de violência contra menores de idade é obrigatória, independente da vontade dos pais;

14. No resumo de alta hospitalar para a paciente, nos casos de realização do aborto, deverão constar todos os procedimentos, as complicações e as orientações, pois se trata de um documento importante para possíveis ações tanto na esfera social como criminal.

Profissionais da área da saúde e da segurança pública necessitam ponderar a respeito da impessoalidade do problema e da garantia aos direitos humanos. O despreparo, os preconceitos e a desinformação dos responsáveis por prestar o atendimento contribuem para o agravamento das consequências. É, portanto, imprescindível que hospitais, municípios e estados estejam atentos para o cumprimento das recomendações descritas na legislação e regulamentos, capacitando e informando seus profissionais sobre as condutas adequadas para o acolhimento e o tratamento, explicitando claramente seus direitos legais. Dessa forma, garante-se que o processo

de cicatrização do trauma seja o menos doloroso possível. Atitudes dos profissionais durante o cuidado certamente poderão tornar a vivência do abuso menos sofrida, traumática e permanente para as vítimas.[32]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, esforços governamentais para o enfrentamento da violência sexual contra a mulher têm sido observados, gerando leis, políticas, planos e programas, com demandas que convocam a sociedade a ressignificar contextos históricos e culturalmente construídos, em que perduram desigualdades de gênero, envolvendo a perpetuação desse tipo de violência.

Serviços de atenção às mulheres em situação de violência sexual bem estruturado como porta de entrada e referência para seu acompanhamento pode contribuir para melhorar a resposta dos serviços de saúde nessa área, ou seja, a capacidade de resposta às demandas dos grupos beneficiários das ações de prevenção e assistência na área da violência sexual.

O reconhecimento da violência contra a mulher como questão de interesse público requer o envolvimento de toda a sociedade para reduzir a sua incidência, o que tem possibilitado, especialmente na última década, a criação de marcos legais e a implementação de programas e ações governamentais na prevenção e no enfrentamento à violência doméstica e sexual.

Norma Técnica do Ministério da Saúde propõe um modelo para enfrentamento de casos de violência sexual, no qual aponta estratégias para atuação. Nesta, consta orientações de como proceder, de forma a abordar dados de identificação e da ocorrência, retratando riscos e vulnerabilidades envolvidas, implementação das notificações e as discussões da equipe multiprofissional da rede de atenção para dar continuidade ao atendimento.

É consenso que há relativa compreensão sobre a complexidade da violência sexual, entendendo-se a importância de se ter uma rede integrada de atenção, que inclua os serviços de segurança pública. A Lei Maria da Penha é considerada um avanço importante no enfrentamento desse fenômeno, ao propor a criação de Juizados de Violência Doméstica e Familiar contra a Mulher, assim como novas atribuições para as Delegacias Especializadas de Atendimento à Mulher (DEAM) e Sistema Nacional de Dados e Estatísticas sobre o evento. As medidas preconizadas pela Lei envolvem um trabalho multidisciplinar e a articulação das três esferas de governos, colocando desafios aos gestores e aos profissionais de saúde.

Todavia, apesar dos avanços, os serviços de saúde nem sempre oferecem resposta satisfatória para o problema, que termina sendo absorvido entre outros agravos, sem que seja levada em consideração a recorrência do ato que ocasionou tal morbidade. Questões referentes ao aborto legal vêm ganhando notoriedade devido a alguns fatores marcantes e significativos. A revitimização – processo de ampliação do trauma vivido pela vítima de violência em função da realização de procedimentos inadequados nas instituições oficiais ocorridos no atendimento da violência quando notificada – é um dos mais discutidos.

São inúmeras as normatizações para regulamentar de que forma deve ser a prática dos profissionais em relação ao serviço de atendimento às mulheres vítimas de violência sexual

que desejam realizar o aborto legal. Porém a equipe multiprofissional responsável em atender e acompanhar a mulher somente irá seguir tais princípios se estiver devidamente capacitada, sensibilizada e treinada para tal. Somente assim, essa mulher será adequadamente acolhida, orientada e atendida, e seus direitos devidamente garantidos.

A vítima de estupro não sofre somente um abuso sexual, mas também pode passar por situação de constrangimento e humilhação, aumentando a dificuldade de acesso e a visibilidade do fenômeno. Grande parte dos casos não é denunciado e sequer chega ao sistema, continuando sem que seja visto pela sociedade. Quando é denunciado, ainda há entraves, por imposições legais de cumprimento de exigências e obrigações, gerando ainda mais barreiras.

A "invisibilidade" da violência decorre também do fato de alguns setores ainda se limitarem a cuidar dos sintomas das doenças e de não contar com instrumentos capazes de identificar o problema. Uma dificuldade está em não haver uniformidade das ações e um fluxo adequado para encaminhar a questão, pois o trabalho com a violência não depende exclusivamente do setor saúde, sendo necessário o suporte de uma rede intersetorial (polícia, justiça, assistência social, educação etc.).

Dessa forma, as intervenções acabam por mostrar respostas insuficientes dos serviços para as necessidades das mulheres, pois, uma vez que a situação de violência não se extingue, as repercussões sobre o adoecimento físico ou mental ressurgem e voltam a pressionar os serviços.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sousa AYA, Silva EF, Pinho EFS, Silva JTN, Vivekananda AC, Meireles ACV, Lago RJM, Silva WN, Moraes FC. Caracterização dos casos de violência sexual contra a mulher notificados no estado do Maranhão no período de 2009 a 2017. **BrazilianJournalofDevelopment**, Curitiba, v.7, n.1, p.9925-9941 jan. 2021.

2. Musse, FCC; Faundes, A; Andrade, RP; Souza, JMM; Rocha-Brischiliari, SC; Pelloso, SM; Carvalho, MDB. Violência sexual contra a mulher: adesão de hospitais de referência e os perfis sociodemográficos. **Saúde e Pesqui.** 13(3): 653-663; jul./set. 2020.

3. Campos B, Tchalekian B, Paiva V. Violência contra a mulher: vulnerabilidade programática em tempos de sars-cov-2/ covid-19 em São Paulo. **Psicologia & Sociedade**, 32, e020015, 2020.

4. Bandeira LM. Violência de gênero: a construção de um campo teórico e de investigação. **Revista Sociedade e Estado**, v.29 n.2 maio/agosto 2014.

5. Brasil. **Lei nº 11.340, de 7 de agosto de 2006**. Dispõe sobre mecanismos para coibir a violência doméstica e familiar contra a mulher. Disponível em: <http://www2.camara. leg.br/legin/fed/lei/2006/lei-11340-7-agosto-2006-545133-normaatualizada-pl.pdf>. Acesso em: 22 junho 2021.

6. Andrade RP. **Violência sexual contra as mulheres**: aspectos médicos, psicológicos, sociais e legais do atendimento. 2a ed. Curitiba: Imprensa da UFPR, 2017.

7. Garcia, ALC; Trajano, MP. Violência sexual contra mulheres e saúde mental: um diálogo sobre norma técnica de prevenção e tratamento dos agravos resultantes da violência sexual contra mulheres e adolescentes. Florianópolis**: Cadernos Brasileiros de Saúde Mental,** 10 (25): 260-80, 2018.

8. Dias SAS, Canavez LS, Matos ES. Transtorno de estresse pós-traumático em mulheres vítimas de violência doméstica: prejuízos cognitivos e formas de tratamento. **Revista Valore**, Volta Redonda, 3 (2): pag.597-622, jul/dez/2018.

9. Bedone A, Faúndes A. Atendimento integral às mulheres vítimas de violência sexual: Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher, Universidade de Campinas. **Cadernos de Saúde Pública**v.23, n.2, p.465-469, 2017.

10. Andrade RP, Tizzot EL, Medeiros JM, Barwinski SL. **Atenção à vítima de violência sexual.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). **Femina** 48(1): 49-53, 2020.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Justiça. Secretaria de Políticas para as Mulheres. **Norma Técnica: Atenção humanizada às pessoas em situação de violência sexual com registro de informações e coleta de vestígios.** Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015.

12. Dumont LS; Abrahão MB; Monata IC; Pereira BD; Alves PES; Nascimento DB. Atendimento às mulheres vítimas de violência sexual: realidade e desafios. **RESU – Revista Educação em Saúde**: V7, suplemento 1, 2019.

13. Vieira LJES, Silva ACF, Moreira GAR, Cavalcanti LF, Silva RM. Protocolos na atenção à saúde de mulheres em situação de violência sexual sob a ótica de profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**v. 21, n. 12, p. 3957-3965, 2016.

14. Machado CL, Fernandes AMS, Osis MJD, Makuch MY. Gravidez após violência sexual: vivências de mulheres em busca da interrupção legal. **Cad Saúde Pública**. 31(2):345-53, 2015.

15. D'Oliveira AFP, Pereira, S, Schraiber, LB, Graglia CGV, Aguiar JM, Sousa PC, Bonin RG. Obstáculos e facilitadores para o cuidado de mulheres em situação de violência doméstica na atenção primária em saúde: uma revisão sistemática. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação,** 24, e190164, 2020.

16. Bezerra JF, Lara SRG, Nascimento JL, Barbieri M. Assistência à mulher frente a violência sexual e políticas públicas de saúde: revisão integrativa. **Revista Brasileira Promoção Saúde** v.31, n.1, p.1-12, 2018.

17. Faúndes A, Rosas CF, Bedone AJ, Orozco LT. Violência sexual: procedimentos indicados e seus resultados no atendimento de urgência de mulheres vítimas de estupro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**v.28, n.2, p.126-135, 2016.

18. Fontes, L; Conceição, O; Machado, S. Violência sexual na adolescência, perfil da vítima e impactos sobre a saúde mental. **Revista Ciência saúde coletiva**v.22, n.9, 2017.

19. Mourão, RVCB; Osterne, MSF.Concepções e Práticas da Equipe Multiprofissional Sobre o Aborto Legal em Hospital Materno-Infantil de Fortaleza – CE. **Conhecer: debate entre o público e o privado**. v.07, nº 18, 2017.

20. Barwinski SL. **O abortamento à luz do direito**. Violência sexual contra mulheres: aspectos médicos, psicológicos, sociais e legais do atendimento. Curitiba: Imprensa da UFPR, 2016.

21. Vasconcelos Neto PJA, Moreira RS, Oliveira Júnior FJM, Ludermir, AB. Tentativa de suicídio, transtorno de estresse pós-traumático e fatores associados em mulheres do Recife. **RevBrasEpidemiol,** 23: E200010, 2020.

22. Vieira LJES, Silva RM, Cavalcanti LF, Deslandes SF. Capacitação para o enfrentamento da violência sexual contra crianças e adolescentes em quatro capitais brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.20, n.11, p.3407-3416, 2015.

23. Santos E, Almeida M. Atendimento prestado pelos Serviços de Saúde à Mulher Vítima de Violência Sexual. **Revista multidisciplinaridade e Psicologia**v.11, n.35, p.84-100, 2017.

24. Batista K, Schraiber L, D'oliveira A. Gestores de saúde e o enfrentamento da violência de gênero contra as mulheres: as políticas públicas e sua implementação em São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**v. 34, n.8, p.1-11, 2018.

25. Brasil. **Portaria nº 2.282, de 27 de agosto de 2020.** Dispõe sobre o Procedimento de Justificação e Autorização da Interrupção da Gravidez nos casos previstos em lei, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em: https://www.in. gov.br /en/web/dou/-/ portaria-n-2.282-de-27-de-agosto-de-2020-274644814. Acesso em 16 julho 2021.

26. Berger S, Giffin K. A violência nas relações de conjugalidade: invisibilidade e banalização da violência sexual?.**Cadernos de Saúde Pública** v.21, n.2, p.417-415, 2015.

27. Leite, G. **Comentários à Portaria nº 2.882/2020 do Ministério da Saúde**. Disponível em: https://jus.com.br/artigos/85300/comentarios-a-portaria-2-882-2020-do-ministerio-da-saude. Acesso em 11 julho 2021.

28. SBMFC. Sociedade Brasileira de Medicina e Comunidade. Posicionamento sobre a Portaria do Ministério da Saúde nº 2.282 de 27/8/2020. Disponível em: https://www. sbmfc. org. br/noticias/posicionamento-sobre-a-portaria-do-ministerio-da-saude-no-2-282 -de-27-8-2020/. Acesso em 11 julho 2021.

29. Romagnoli, J. Aborto no caso de gravidez resultante de estupro: o prazo de escolha para a vítima. **Revista Científica Doctum**: Direito. DOCTUM. Caratinga. v. 1, n. 3, 2019.

30. Carrara S. Moralidades, racionalidades e políticas sexuais no Brasil contemporâneo. **Revista Mana** v.21, n.2, p.323-345, 2015.

31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. [**Prevenção e tratamento dos agravos resultantes da violência**

sexual contra mulheres e adolescentes: norma técnica]. Brasília (DF): Ministério da Saúde. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/prevencao_agravo_violencia_sexual_mulheres_3ed.pdf. Acesso em 16 julho 2021.

32. Aguiar JM, D'Oliveira AFPL, Schraiber LB. Mudanças históricas na rede intersetorial de serviços voltados à violência contra a mulher. São Paulo, Brasil. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, 24, e190486. Epub Mar, 2020.

CAPÍTULO 18

AMENORREIA

Elisvania Rodrigues da Silva

CID N91.0; N91.1; N91.2.

Introdução

Amenorreia é a ausência ou cessação anormal da menstruação no período reprodutivo. A ocorrência regular de ciclos menstruais é resultado do funcionamento adequado do eixo hipotálamo-hipófise-ovário e sua integração com o útero. A manutenção de um ciclo menstrual normal depende, pois, de fatores como integridade funcional desse eixo, presença de endométrio desenvolvido e comunicação íntegra com o meio externo. É considerada fisiológica durante a gravidez, a lactação, antes da puberdade e após a menopausa.[1]

Ciclos menstruais previstos ocorrem ajustada e ordenadamente devido a interações complexas, sendo também regulados por outros hormônios, fatores parácrinos/autócrinos e neurotransmissores que atuam em cada uma dessas estruturas. A ocorrência de amenorreia em idade reprodutiva indica desajuste e mau desenvolvimento de funções em algum dos compartimentos dessa corrente reguladora. Assim, alterações em qualquer um desses locais podem levar a distúrbios de sua função, causando modificações no padrão menstrual ou mesmo ausência da menstruação. Desse modo, a ausência anômala é um sintoma que, quando identificado em mulheres na menacme, sem uso de medicamento e na ausência de gestação e lactação, é indicativo de alguma disfunção hormonal, e o tratamento só será adequado com o diagnóstico etiológico correto.[2]

Pode ser classificada em amenorreia primária quando a mulher nunca menstruou, ou secundária quando já menstruou, mas, por algum motivo, cessaram os fluxos menstruais. Portanto, respectivamente, é a ausência de menstruação sem a ocorrência de menarca ou após menarca.[3]

Na amenorreia primária, há ausência de menstruação até a idade de 14 anos, sem o aparecimento dos sinais de desenvolvimento sexual secundário, como mamas e/ou pilosidade púbica, ou até os 16 anos, independentemente da presença das características de desenvolvimento sexual secundário. A amenorreia secundária é considerada quando há ausência de menstruação

por 3 meses ou por um período equivalente a 3 ciclos habituais, independentemente do intervalo entre as menstruações. Antes desse período sem fluxo menstrual, denomina-se apenas atraso menstrual. [3,4]

A falha da menarca, isto é, ausência da primeira menstruação espontânea, que caracteriza a amenorreia primária, deve ser investigada quando não ocorrer: até os 13 anos de idade e sendo observada completa ausência de caracteres sexuais secundários; até os 15 anos com caracteres sexuais secundários presentes; até 3 anos após o início do desenvolvimento das mamas, se isso se deu antes dos 10 anos de idade.[5]

A amenorreia secundária, isto é, ausência de menstruação após a existência de ciclos menstruais, deve ser investigada quando a menstruação não ocorre por três ciclos consecutivos. Algumas situações devem ser particularizadas: presença de características sexuais secundárias antes dos 16 anos e ausência de menstruação, porém com dor pélvica cíclica (risco de criptomenorreia, situação na qual as menstruações ocorrem, porém não se exteriorizam por obstrução canalicular causada por agenesia de porção mülleriana da vagina ou defeito do seio urogenital, como hímen imperfurado, por exemplo); presença de alteração dos órgãos genitais ou de estigmas somáticos sugestivos de alterações genéticas (por exemplo, na síndrome de Turner), devendo-se iniciar a investigação independentemente da idade.[6, 7]

Etiologia

A amenorreia secundária é mais comum, com prevalência de aproximadamente 3% na população geral, enquanto a primária tem prevalência de 0,3%.[5] As causas mais frequentes do tipo primária são a disgenesia gonadal, as anomalias anatômicas dos órgãos genitais femininos, isto é, ausência de vagina e útero, amenorreia hipotalâmica e puberdade tardia constitucional. Entre as amenorreias secundárias, são mais frequentes síndrome dos ovários policísticos e hiperprolactinemia.

Reconhecer sua origem, muitas vezes, torna-se um desafio pela necessidade de preocupar-se com a multiplicidade dos fatores etiológicos. A lista é extensa, podendo apresentar como causas: hipotalâmicas/SNC (anorexia nervosa, baixo peso, exercícios, estresse, amenorreia pós-pílula, doenças crônicas, síndrome de Kallmann); hipofisárias (hiperprolactinemia/prolactinoma, tumores hipofisários, síndrome de Sheehan, pan-hipopituarismo); gonadais (estados intersexuais, insuficiência ovariana, síndrome de Savage, tumores funcionantes); canaliculares (anomalias/agenesia mülleriana; sinéquia intrauterina); outras causas (por exemplo: anovulação crônica, disfunções/tumores adrenais, alterações tireoidianas). A principal causa de ausência de menstruação é a gravidez, que, embora fisiológica, nunca deve ser esquecida nesses casos.

Diagnóstico

Anamnese

A investigação da amenorreia não requer propedêutica complementar extensa, devendo ser orientada por história e exame físico detalhado. A anamnese deve abordar a história menstrual, atividade física, alterações de peso, presença ou relato de doenças crônicas, cefaleia e de alterações visuais, uso de medicamentos e drogas ilícitas, fatores de estresse, manipulação uterina, quimio ou radioterapia prévias, presença de fogachos ou intolerância ao frio, além de questionar sobre galactorreia, acne, hirsutismo, queda de cabelo, estrias e outras alterações na pele.[8]

Ao constatar que gestação, amamentação, amenorreia induzida por medicação e casos de ambiguidade sexual estão excluídos, alguns questionamentos auxiliam na investigação: presença ou ausência de caracteres sexuais secundários? (observar o período de surgimento da telarca e da pubarca, pois a presença de ambas associadas ao estirão do crescimento caracteriza o processo puberal); desenvolvimento inadequado das mamas sugere deficiência de estradiol, ausência ou escassez de pelos, principalmente com mamas normodesenvolvidas, sugere deficiência de receptores androgênicos, crescimento estatural adequado? (retardo no crescimento pode associar-se à síndrome de Turner ou à deficiência de hormônio de crescimento (GH); presença de estresse, alteração de peso, de hábitos alimentares e atividade física ou de doenças crônicas? (manifestações podem associar-se à amenorreia hipotalâmica ou hipofisária; anorexia nervosa e outros distúrbios alimentares estão associados ao estresse e à desnutrição, podendo provocar amenorreia de origem central ou psicogênica; hipotireoidismo primário e diabetes tipo II podem ocasionar hiperprolactinemia e hiperinsulinemia, respectivamente); presença de dor pélvica cíclica (cólica) de caráter progressivo, associada à amenorreia primária? (hormônios normais e útero funcionante, pode haver obstrução do fluxo menstrual); fogachos, secura vaginal? (sugerem hipoestrogenismo, especialmente quando concomitantes com distúrbios do sono e sintomas neurovegetativos e podem ser decorrentes de falência ovariana prematura); sinais e sintomas de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo, virilização?) podem relacionar-se à anovulação hiperandrogênica característica da síndrome dos ovários policísticos, mas também presente na hiperplasia adrenal congênita forma não clássica; secreção nas mamas? (galactorreia espontânea ou à expressão das mamas sugere hiperprolactinemia); ausência da menstruação pós-parto? (especialmente com a caracterização de agalactia, pode sugerir síndrome de Sheehan).[9, 10]

Exame físico

No exame físico, os seguintes parâmetros merecem destaque: altura, peso, índice de massa corporal: na síndrome de Turner ou na síndrome de insensibilidade androgênica completa, estatura baixa ou alta, respectivamente, pode fazer parte das características sugestivas da doença. Obesidade e desnutrição ou perda rápida de peso podem estar associadas a alterações do padrão menstrual; o estágio de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (estágios de Tanner) indica o nível de atividade estrogênica; presença de estigmas somáticos, como

pescoço alado, baixa estatura, palato em ogiva e malformações do trato urinário, auxiliam no diagnóstico de disgenesia gonadal; envergadura (considerada normal quando igual ou até 2 cm maior do que a estatura do indivíduo, se alterada, pode indicar alguns estados de hipogonadismo; na presença de hirsutismo, classificar de acordo com o índice de Ferriman-Gallwey modificado. Ao exame genital, o diagnóstico de hímen imperfurado pode ser feito por inspeção vulvar; o de vagina curta, pela introdução de cotonete ou de histerômetro através do introito vaginal. Devem-se avaliar sinais de atrofia genital. Em pacientes que já iniciaram vida sexual, o exame especular pode auxiliar na avaliação de outras malformações vaginais e de colo, e o toque bimanual, na avaliação dos órgãos pélvicos.[11]

Avaliação laboratorial

Um teste de gravidez (ß – hCG) é o primeiro passo na avaliação laboratorial da paciente com amenorreia. A dosagem sérica de hormônio folículo-estimulante (FSH) é útil para indicar comprometimento da reserva ovariana. Quando acima de 12-20 mUI/mL, indica baixa reserva folicular ovariana, e valores acima de 25 mUI/mL sugerem falência ovariana (para avaliar reserva ovariana, há metodologias mais sensíveis). Amenorreia com níveis elevados de FSH (hipogonadismo hipergonadotrófico) sugere disfunção ovariana; amenorreia com níveis baixos de FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), disfunção hipotalâmica ou hipofisária. Hiperprolactinemias correspondem a uma das principais causas de amenorreia, e a dosagem de prolactina plasmática deve fazer parte da rotina de investigação da amenorreia secundária.[11]

Na suspeita de disfunção tireoidiana, incluir TSH. De acordo com a clínica e com o resultado do TSH, pede-se outros exames, como T3 e T4 livre, anticorpos antirreceptor de TSH, entre outros. Os hormônios tireoidianos foram demonstrados como tendo importante papel na maturação do oócito. A alteração da concentração desses hormônios tanto no hipertireoidismo como no hipotireoidismo pode explicar a irregularidade menstrual e possível amenorreia nessas doenças. Atualmente, é menos frequente que disfunções tireoidianas se apresentem associadas à amenorreia, uma vez que, com o diagnóstico mais precoce de tais disfunções, as ocorrências no ciclo menstrual tendem a ser mais leves, manifestando-se como ciclos longos.

Se os sinais ou sintomas sugerirem doença específica, podem-se indicar exames subsidiários específicos. Se a avaliação clínica sugerir doença crônica, é necessário solicitar exames de funções hepática e renal, além da velocidade de hemossedimentação (VHS). Com frequência, os testes incluem a medição dos níveis hormonais; os níveis de testosterona sérica total e DHEAS podem ser avaliados apenas se sinais de virilização estão presentes. Determinados níveis hormonais devem ser reavaliados para confirmar os resultados. Níveis levemente elevados de testosterona ou de DHEAS sugerem síndrome de ovário policístico, mas esses níveis também podem estar elevados em mulheres com disfunção hipotalâmica ou hipofisária e, às vezes, são normais em portadoras de hirsutismo e síndrome de ovário policístico. Às vezes, é possível determinar a causa dos níveis elevados medindo o hormônio luteinizante (LH) sérico. Na síndrome de ovário policístico, com frequência, os níveis circulantes de LH estão elevados, aumentando a proporção entre LH e FSH.[12]

Exame de imagem

É recomendada a realização de ultrassonografia pélvica transvaginal ou por via abdominal em mulheres que não iniciaram atividade sexual. Particularmente importante nas amenorreias primárias, quando pode mostrar ausência do útero, além de permitir a identificação de malformações uterinas ou obstruções ao fluxo menstrual. Nas amenorreias secundárias, o resultado é utilizado como condição para o diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos. Ressonância magnética pode ser sugerida em casos particulares, para avaliação pélvica, em especial em alguns casos de malformação dos órgãos genitais. Ressonância magnética ou tomografia de sela túrcica ou de crânio: quando necessário, devem-se investigar tumores, especialmente nos casos de amenorreia central ou hipogonadotrófica. [11]

Cariótipo

Particularmente indicado nas amenorreias hipergonadotróficas, isto é, 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. Também deve ser solicitado nas amenorreias primárias com ausência de útero e FSH normal, quando é preciso incluir dosagem de testosterona para investigar a síndrome de insensibilidade androgênica.

São três os principais marcadores da conduta investigativa: 1. Presença ou ausência de desenvolvimento mamário (marcador da ação estrogênica, portanto de função ovariana em algum momento); 2. Presença ou ausência de útero determinada por meio de exame clínico, de ultrassom ou de ressonância magnética em casos mais complexos; 3. Nível sérico de FSH interpretado como: elevado, indica insuficiência ovariana; normal e com útero ausente, indica malformação mülleriana ou síndrome de insensibilidade androgênica (nível de testosterona é compatível com níveis do sexo masculino.); baixo ou normal e com útero presente, considerar todas as causas de amenorreia com eugonadismo e de hipogonadismo hipogonadotrófico.[11]

Para amenorreias secundárias, as dosagens séricas de FSH e prolactina definem os principais quadros de amenorreia de causa hormonal. Prolactina elevada indica o diagnóstico de hiperprolactinemia, porém FSH define se há, ou não, hipoestrogenismo. Na hiperprolactinemia não relacionada a medicamento e na disfunção hipotálamo-hipofisária, indica-se exame de imagem da sela túrcica para investigar causa tumoral. Nos casos com prolactina normal, FSH elevado sugere insuficiência ovariana; FSH supresso, doença central (disfunção hipotalâmica ou hipofisária); FSH normal pode estar presente nas anovulações, como da síndrome de ovários policísticos. Contudo, em algumas situações de disfunção do hipotálamo, quando não há supressão completa dos pulsos de GnRH, FSH pode ser normal, com diagnóstico difícil e direcionado pela anamnese. A dosagem de TSH deve ser incluída nos casos de elevação da prolactina ou de suspeita de doença central. Na presença de TSH elevado, deve-se complementar a propedêutica para disfunções tireoidianas. Os sinais ou sintomas de hiperandrogenismo clínico devem ser investigados com a dosagem de androgênios, incluindo dosagem de 17-OH-progesterona, testosterona e sulfato de

deidroepiandrosterona (DHEAS), que podem auxiliar no diagnóstico diferencial e determinar se a origem do hiperandrogenismo é ovariana ou adrenal. Na disfunção hipotálamo-hipofisária (hipogonadismo hipogonadotrófico), para investigar a origem hipotalâmica ou hipofisária, pode ser realizado o teste de estímulo com Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH).[13]

A elevação dos níveis de gonadotrofinas após a administração de LHRH indica que a disfunção é no hipotálamo, e teste negativo, quando não há elevação das gonadotrofinas, disfunção na hipófise. Entretanto, desde que se descarte a presença de lesões no Sistema Nervoso Central (SNC), não é imprescindível identificar a origem hipotalâmica ou hipofisária nem mudar o tratamento. Excepcionalmente, quando as dosagens hormonais estiverem normais, a causa da amenorreia poderá ser estrutural. Esse diagnóstico deve ser particularmente lembrado após histórico de aborto, curetagem, infecção ou cirurgia uterina. Nesses casos, histerossonografia, histerossalpingografia ou histeroscopia podem mostrar sinéquias e obliteração da cavidade.[6]

Embora, historicamente, o teste de progesterona (administração de progesterona por via oral, durante 5 a 10 dias) tenha sido empregado para caracterizar a produção estrogênica presente quando o sangramento ocorresse, atualmente não é recomendado. A taxa de falso-positivo e falso-negativo pode ser alta e atrasar o diagnóstico final: mais de 20% das mulheres com amenorreia em que o estrogênio está presente podem não sangrar, enquanto em 40% das mulheres com amenorreia por perda de peso, estresse, hiperprolactinemia, e em 50% das com insuficiência ovariana, o sangramento pode ocorrer, indicando falsamente que os níveis estrogênicos poderiam ser normais.[6]

Tratamento

Amenorreia é um diagnóstico sindrômico, ou seja, reflete um sintoma de diversas doenças ou afecções. Assim, o tratamento está vinculado à sua etiologia, bem como às expectativas da paciente, em especial, reprodutivas e sexuais.[14-17]

Tratamento clínico

Na hiperprolactinemia: tratamento com agonistas dopaminérgicos. A bromocriptina é empregada na dose inicial de 1,25 mg por dia, durante os primeiros 7 dias. A seguir, é aumentada gradualmente, dividida em duas a três tomadas diárias, até que se obtenha o controle dos sintomas. A cabergolina é outro agente dopaminérgico com mais especificidade, com menos efeitos colaterais e, por ter meia-vida longa, com mais comodidade posológica. Também mostra melhor resposta terapêutica. A dose inicial é de 0,5 mg, uma vez por semana, com aumento gradativo de acordo com o controle clínico dos sintomas e dos níveis de prolactina. Reavaliações são feitas a cada quatro a oito semanas (não há consenso para o intervalo); e as doses do medicamento, reajustadas. Mesmo nos casos de prolactinomas, isto é, adenomas hipofisários produtores de prolactina, o tratamento cirúrgico atualmente é pouco utilizado por se obter controle com o uso do agonista dopaminérgico. A hiperprolactinemia secundária a medicamentos deve ser dis-

cutida isoladamente e não segue a mesma orientação, sendo geralmente tratada com reposição estroprogestativa para reduzir os efeitos advindos do bloqueio do eixo hipotálamo-hipofisário e o consequente hipoestrogenismo, quando a troca do medicamento causador da hiperprolactinemia não é possível.[18] Nos casos de hipotiroidismo, a reposição de hormônio tireoidiano pode ser suficiente para o retorno da menstruação, com normalização dos níveis de prolactina.[19]

Nos casos de hipoestrogenismo, a conduta é variável: na amenorreia primária sem desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, deve-se começar o tratamento com pequenas doses de estrogênio e, posteriormente, aumentá-la até o desenvolvimento mamário, com posterior inclusão de progestagênio. Deve-se elevar a dose estrogênica até atingir a dose da fase adulta (protocolo específico de insuficiência ovariana prematura). Na deficiência estrogênica em mulheres adultas, reposição com estrogênios conjugados ou estradiol por diferentes vias, e, naquelas com útero, a adição de progestagênio é necessária para prevenir o câncer de endométrio.[1,3] Quando o hipoestrogenismo for decorrente de situações reversíveis, pode-se proceder à reposição estroprogestativa concomitantemente ao tratamento específico para a causa (exemplo: desordens alimentares ou algumas doenças crônicas), até o restabelecimento da função ovariana.

Nos casos de anovulação hiperandrogênica: no hiperandrogenismo iatrogênico, por uso exógeno de androgênio, deve-se orientar a interrupção do fármaco ou substância desencadeante. Na deficiência enzimática da suprarrenal (hiperplasia adrenal congênita de manifestação tardia), tratamento com prednisona 2,5 mg a 7,5 mg ao dia, ou dexametasona 0,25 mg a 1 mg ao dia.[20] Na síndrome dos ovários policísticos, o tratamento da amenorreia é feito com a ministração de progestagênios cíclicos isolados ou combinados com estrogênio, que promovem regularização do ciclo menstrual e proteção contra carcinoma endometrial, porém o uso cíclico de progestagênios não trata o hiperandrogenismo. Os contraceptivos orais combinados podem auxiliar no tratamento do hiperandrogenismo.

A resistência à insulina deve ser abordada inicialmente com orientações quanto à alteração do estilo de vida e perda de peso, mas, quando necessária a introdução de substâncias sensibilizadoras, como a metformina (1.000 mg a 2.000 mg ao dia), apresenta melhora significativa, especialmente nas doses acima de 1.700 mg ao dia.[21] Quando houver desejo de gestação, a indução da ovulação deverá ser realizada. Quando houver associação com obesidade, orientações para hábitos saudáveis e perda de peso devem ser fornecidas. Em muitos casos de amenorreia de origem hipotalâmica, recomenda-se apoio psicológico e/ou psiquiátrico, bem como acompanhamento multidisciplinar. Nas causas disfuncionais, mudanças no estilo de vida, adequação do peso e orientação de atividade física adequada.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico está indicado em neoplasias ovarianas e suprarrenal, bem como em síndrome de Cushing com presença de tumor[22] e em sinéquias intrauterinas (lise por histeroscopia, podendo ser seguida da colocação de dispositivo intrauterino, associado ou não à terapia estrogênica).[23]

A necessidade de correção das anomalias uterinas varia caso a caso. Uma avaliação eficaz para o processo do diagnóstico e do tratamento possibilita melhor correção anatômica. Malformações müllerianas têm tratamento, dependendo da malformação encontrada. Na síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser com agenesia uterina e de vagina, o tratamento pode ser cirúrgico com realização de neovagina (na qual um pertuito é instituído e revertido), embora atualmente seja preferível o uso clínico de dilatadores vaginais. Na ausência de útero, o transplante uterino é tratamento experimental. Nos casos de insuficiência ovariana prematura ou de disgenesia gonadal com cariótipo contendo cromossomo Y, a gonadectomia está indicada, assim como nos casos de insensibilidade androgênica pelo risco de malignização da gônada.

Restauração da fertilidade

É importante o diagnóstico oportuno para estabelecer o tratamento eficaz.

Os objetivos visam à redução dos níveis de prolactina, recomposição da função gonadal e restabelecimento da fertilidade.

Nas mulheres com insuficiência ovariana prematura, é possível gravidez com óvulo de doadora. Nas amenorreias centrais (hipotalâmicas e hipofisárias) ou nas causadas por doenças que levam à anovulação crônica, deve-se considerar a indução da ovulação, caso exista desejo reprodutivo, com escolhas variáveis dependendo, especialmente, da causa da amenorreia e do estado estrogênico: citrato de clomifeno (na dose de 50 a 150 mg/dia, iniciando a partir do segundo ao quinto dia do ciclo menstrual e por 5 dias); letrozol ou gonadotrofinas – utilizados em dose variável, dependendo de vários fatores, sendo importantes a idade da mulher e o crescimento folicular.[21]

Considerações Finais

Amenorreia é um sintoma com múltiplos fatores etiológicos, sendo relativamente frequente na população. Requer história clínica minuciosa e exame físico detalhado. Essa afecção pode trazer preocupações sobre a feminilidade e fertilidade, com consequências negativas para a autoestima e a autoimagem da mulher, por vezes necessitando de apoio psicológico concomitante ao tratamento.

O tratamento da amenorreia deve obedecer aos anseios da mulher e compreende combater o fator etiológico, o tratamento do hipoestrogenismo e das manifestações associadas e, quando possível, a restauração da fertilidade.

É importante compreender o impacto psicológico negativo na qualidade de vida que esse tipo de problema pode causar, sendo necessária a persistência para chegar a um diagnóstico e objetivar a abordagem terapêutica adequada para sua resolução e planos reprodutivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warren MP, Hagey AR. The genetics, diagnosis and treatment of amenorrhea. Minerva Ginecol. 2004; 56 (5): 437–55.

2. Benetti-Pinto CL, Soares Júnior JM, Yela DA. Amenorreia. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, nº. 38. Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

3. Bachmann GA, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. Am J Obstet Gynecol. 1982;144(1):98–102.

4. Pettersson F, Fries H, Nillius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea. I. Incidence and prevalence rates. Am J Obstet Gynecol. 1973;117(1):80–6.

5. Badalotti M, Petracco A, Frasson A, et al. Manual de Ginecologia. Porto Alegre: EdiPUCRS, 2017.

6. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Birmingham A. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2008; 90 Suppl. 3:S219–25.

7. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Pediatrics. 2006;118(5):2245–50.

8. Heiman D. Amenorrhea. Prim Care. 2009 Mar;36(1):1-17.

9. Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. Am J Obstet Gynecol. 1986;155(3):531–43.

10. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. Am Fam Physician. 2006;73(8):1374–82.

11. FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Amenorreia. São Paulo: 2021. (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 25/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina). Acesso em 22 janeiro 2023.

12. Rebar R.Evaluation of amenorrhea, anovulation, and abnormal bleeding In. Endotext. Editado por KR Feingold, B Anawalt, A Boyce, et al. South Dartmouth (MA), MDText.com Inc. MSD Manuals. [Updated, 2018].

13. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(3):812–24.

14. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TI, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. Pediatrics. 2008; 121 Suppl 3:S172-91.

15. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. Am Fam Physician. 2013; 87(11):781-8.

16. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarząbek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, et al. Functional hypothalamic amenorrhoea – diagnostic challenges, monitoring, and treatment. Endokrynol Pol. 2015; 66(3):252-60.

17. Kriplani A, Goyal M, Kachhawa G, Mahey R, Kulshrestha V. Etiology and management of primary amenorrhoea: A study of 102 cases at tertiary centre. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017; 56(6):761-4.

18. Xia MY, Lou XH, Lin SJ, Wu ZB. Optimal timing of dopamine agonist withdrawal in patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2018; 59 (1) :50-61.

19. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. JAMA. 2017; 317 (5): 516-24.

20. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2017; 390 (10108): 2194-210.

21. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. J Endocr Soc. 2019; 3 (8):1545-73.

22. Sharma ST. AACE Adrenal Scientific Committee. An individualized approach to the evaluation of Cushing syndrome. Endocr Pract. 2017;23(6):726-37.

23. Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. Fertil Steril. 2012;97(1):160-4.

CAPÍTULO 19

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Lyzianne Neves Bona

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é o transtorno endócrino mais comum entre as mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência referida entre 8% e 13%, dependendo da população estudada e das definições utilizadas (1). É a causa mais comum de infertilidade anovulatória e cerca de 90% a 95% das mulheres com infertilidade anovulatória que se apresentam em clínicas de infertilidade são afetadas pela síndrome (2).

Essa síndrome abrange a vida das mulheres que as afetam desde a vida no útero até a morte, levando a vários riscos à saúde que podem prejudicar a qualidade de vida e aumentar as taxas de morbidade e mortalidade (3). Apresenta-se clinicamente com diferentes fenótipos, exigindo abordagens diferenciadas e individualizadas.

2. ETIOLOGIA/ FISIOPATOLOGIA

SOP permanece uma condição enigmática, a despeito de anos de pesquisa. A sua patofisiologia é complexa e parece ser resultado da interação de fatores genéticos, epigenéticos, ambientais, disfunção ovariana, endócrina, neuroendócrina e alterações metabólicas (4).

Existem evidências de um padrão de herança da SOP que ainda não está bem definido, sendo que a maioria dos autores a definem como uma patologia poligênica. Os principais fatores de codificação de genes envolvidos na síntese, transporte e regulação de andrógenos, o metabolismo da insulina e da foliculogênese foram descritos como os principais genes candidatos (5, 6).

As condições ambientais podem imitar ações hormonais e ativar fatores predisponentes pré-existentes, desencadeando as alterações endócrinas características da SOP. Podem ser classificadas como pré-natais (programação fetal epigenética) ou pós-natal (dieta, obesidade, sedentarismo e toxinas ambientais). Também foi proposto que a SOP pode apresentar um padrão de herança não genética em populações com estilo de vida insalubre, como aquelas com uma dieta rica em gordura saturada, sedentarismo e consumo de álcool e tabaco (7).

Alterações na expressão genética produzida pela exposição a esteroides (principalmente glicocorticoides e/ou andrógenos) durante períodos críticos de desenvolvimento fetal têm sido relacionadas aos diferentes fenótipos de SOP. No caso da hipóxia fetal devido à restrição alimentar materna ou insuficiência placentária, fenômenos catabólicos levam à restrição do crescimento intrauterino (CIUR) e ao baixo peso ao nascer. Como mecanismo de sobrevivência, o gasto energético é reduzido, redistribuindo o fluxo sanguíneo fetal para órgãos essenciais (coração, cérebro e glândulas suprarrenais). Isso leva a um aumento da produção de glicocorticoides como consequência da hiperatividade do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, que pode induzir modificações epigenéticas. Dados clínicos mostram que o crescimento compensatório também pode estar associado ao desenvolvimento de comorbidades em humano, incluindo SOP. Assim, as crianças nascidas pequenas para idade gestacional (PIG) apresentariam um marcador clínico de programação de desenvolvimento por glicocorticoides associados ao desenvolvimento de SOP e suas comorbidades associadas (7).

A SOP foi descrita como uma doença ovariana caracterizada pela produção excessiva de andrógeno (5, 8). Estudos em macacos e ovelhas mostraram que a exposição de fetos a altos níveis de andrógenos durante o período intrauterino pode alterar a foliculogênese e induzir o surgimento de manifestações clínicas de SOP na adolescência (6). O hiperandrogenismo na vida fetal também pode levar à reprogramação epigenética de tecidos fetais reprodutivos, resultando em um fenótipo SOP na vida adulta. Um aumento significativo de andrógenos periféricos em gestantes tem sido levantada como uma possível fonte de androgenização fetal; no entanto outras fontes potenciais devem ser consideradas, uma vez que a aromatase placentária protegeria o feto de altas concentrações de andrógenos maternos. Tem sido sugerido que a obesidade materna, diabetes *mellitus*, resistência à insulina e ganho de peso excessivo durante a gravidez são preditores de feto grande para a idade gestacional (GIG). Como essas condições também podem estar associadas ao hiperandrogenismo, os bebês GIG podem apresentar um risco maior para SOP via programação de desenvolvimento por excesso de andrógeno, mas essa hipótese permanece a ser confirmada através de estudos clínicos (7).

A manifestação da SOP pode estar completa na adolescência, com a ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-ovariano, embora muitas mulheres mostrem ciclos regulares no início da vida menstrual. Na puberdade, há um aumento fisiológico nos níveis de insulina, resultando em uma redução dos níveis de SHBG e em um aumento nas concentrações de andrógenos livres, com a consequente estimulação da esteroidogênese ovariana. Em mulheres com predisposição à SOP, hiperinsulinemia fisiológica na adolescência pode desencadear hiperandrogenismo e disfunção ovulatória. As meninas predispostas à resistência insulínica e ao excesso de peso têm maior risco de adrenarca precoce e SOP subsequentes (3).

Uma foliculogênese normal depende de fatores intra e extraovarianos. Um desequilíbrio desses fatores pode alterar o desenvolvimento folicular e a produção de oócitos maduros, comprometendo a fertilidade em mulheres SOP. Fatores extraovarianos incluem déficit de FSH, hipersecreção de LH, hiperandrogenismo de origem ovariana ou adrenal e hiperinsulinemia com resistência insulínica. Fatores intraovarianos correspondem à família de fatores de crescimento,

citocinas e inibinas presentes no fluido folicular (9). A relação entre deficiência de vitamina D e SOP é inconclusiva (10).

A resistência insulínica (RI) está presente em 50% a 70% dos pacientes com SOP, independente do peso ou índice de massa corporal, implicando que maiores quantidades de insulina são necessárias para a função normal. Isso se reflete no aumento da secreção de insulina por células pancreáticas beta, levando à hiperinsulinemia compensatória e glicemia normal. Quando a resposta pancreática é inadequada, a intolerância à glicose e/ou a diabetes tipo 2 pode se desenvolver (8). Os mecanismos que levam à RI consistem em uma ligação defeituosa de insulina ao seu receptor ou a alterações na transdução do sinal de insulina. É postulado que a hiperinsulinemia contribui para o hiperandrogenismoestimulando a produção de andrógenos ovarianos e inibindo a síntese hepática de SHBG, aumentando assim os níveis de testosterona livre. A insulina também aumenta os andrógenos suprarrenais e estimula a esteroidogênese ovariana mediada pelo LH através de uma ação sobre as células tecais e granulosas (11).

Além disso, um desequilíbrio entre radicais livres de oxigênio e fatores antioxidantes pode levar a danos celulares, situação que pode ocorrer no fluido folicular de mulheres com SOP prejudicando a maturação do oócito e a qualidade do embrião. O ambiente inflamatório causado pelo estresse oxidativo também promove a resistência insulínica e contribui para o hiperandrogenismo (9).

A alteração no metabolismo do cortisol também pode causar hiperandrogenismo. Nas mulheres SOP, há uma atividade elevada da 5alfa-redutase (levando ao aumento da inativação do cortisol) ou da desidrogenase11Beta- hidroxiesteroide (prejudicando a regeneração do cortisol). Com diminuição da sinalização de feedback negativo, há aumento da secreção ACTH, mantendo cortisol sérico normal com aumento do andrógeno adrenal. Assim, o excesso de andrógeno adrenal na SOP também está associado ao aumento da inativação do cortisol por 5beta- redutase, que pode reduzir os níveis sanguíneos de cortisol e estimular a esteroidogênese dependente do ACTH (11).

3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Uma Diretriz Internacional para Avaliação e Manejo de SOP publicada em agosto de 2018 endossa os critérios de Rotterdam (ESHRE/ASRM, 2004) para o diagnóstico clínico da síndrome em adultos, a saber, dois entre três das seguintes alterações:

I. Oligo ou anovulção;
II. Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial;
III. Ovários policísticos em ultrassonografia.

Quando oligo ou anovulação e hiperandrogenismo estão presentes, a ultrassonografia (US) não é necessária para o diagnóstico.

Em adolescentes, ambos oligo-anovulação e hiperandrogenismo são requeridos, sendo a US não recomendada para o diagnóstico nas mulheres com menos de 8 anos após a menarca pela alta incidência de ovários multifoliculares nessa fase da vida.(1) Para as adolescentes que

não apresentam claramente os padrões adultos de SOP, um "aumento de risco" deve ser considerado e reavaliado posteriormente ou após maturidade reprodutiva completa (8 anos após a menarca). O transtorno deve ser considerado se houver aumento dos níveis de andrógeno sérico e/ou hirsutismo progressivo em associação com oligomenorreia persistente por pelo menos 2 anos após a menarca e/ou amenorreia primária (ausência de menstruação aos 15 anos completos ou mais de 3 anos após a telarca) (3)

Na pós-menopausa, o diagnóstico de SOP deve ser considerado se houver uma história bem-documentada em longo prazo de irregularidades menstruais e hiperandrogenismo e/ou ovários policísticos, durante os anos reprodutivos.

A SOP deve ser um diagnóstico de exclusão após afastadas condições como síndrome de Cushing, tireoidopatias, hirsutismoidiopático e hiperprolactinemia (1).

3.1. OLIGO - ANOVULAÇÃO

As disfunções ovulatórias associadas à SOP podem ocorrer com ciclos menstruais regulares, e, se a anovulação precisar ser confirmada, níveis séricos de progesterona devem ser mensurados. Porém, na maioria dos casos, a oligo-anovulação se apresenta com ciclos menstruais irregulares definidos como:

- Normais no primeiro ano pós-menarca;
- 1 a 3 anos pós-menarca: < 21 ou > 45 dias;
- 3 anos pós-menarca à perimenopausa: < 21 ou > 35 dias ou < 8 ciclos por ano;
- 1 ano após-menarca > 90 dias para qualquer ciclo;
- Amenorreia primária aos 15 anos com completo desenvolvimento puberal ou > 3 anos após telarca (1).

3.2. HIPERANDROGENISMO CLÍNICO

Na idade adulta, os sinais e sintomas de hiperandrogenismo incluem acne, alopecia e hirsutismo, e, em adolescentes, acne severa (ou persistente e resposta ruim aos tratamentos) e hirsutismo.

Escalas visuais padronizadas são preferidas para avaliação do hirsutismo, tais como o Escore Modificado de Ferriman - Gallwey, com um nível ≥ 4-6 indicando hirsutismo, considerando as diferenças étnicas.

Leva em consideração o pelo terminal (maior que 5 mm, escuro, pigmentado e grosso), graduando de 1 a 4 em nove áreas do corpo (figura 1).

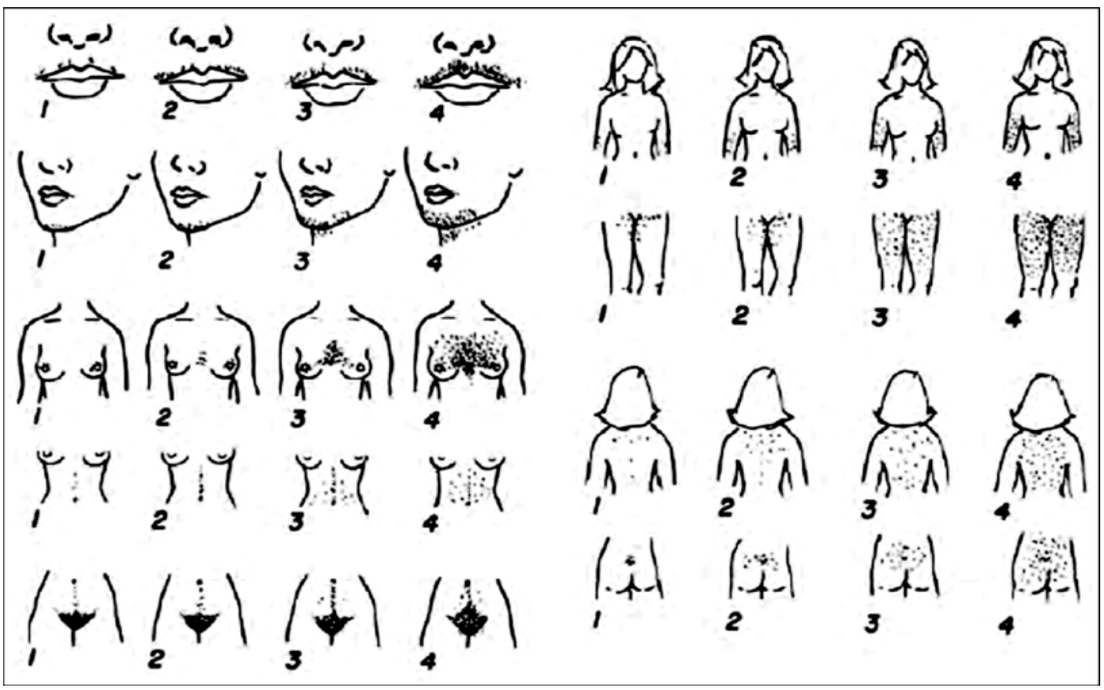


Figura 1. Escore Modificado de Ferriman- Gallwey.

O escore visual de Ludwig é preferido para avaliar o grau e a distribuição da alopecia (figura 2).

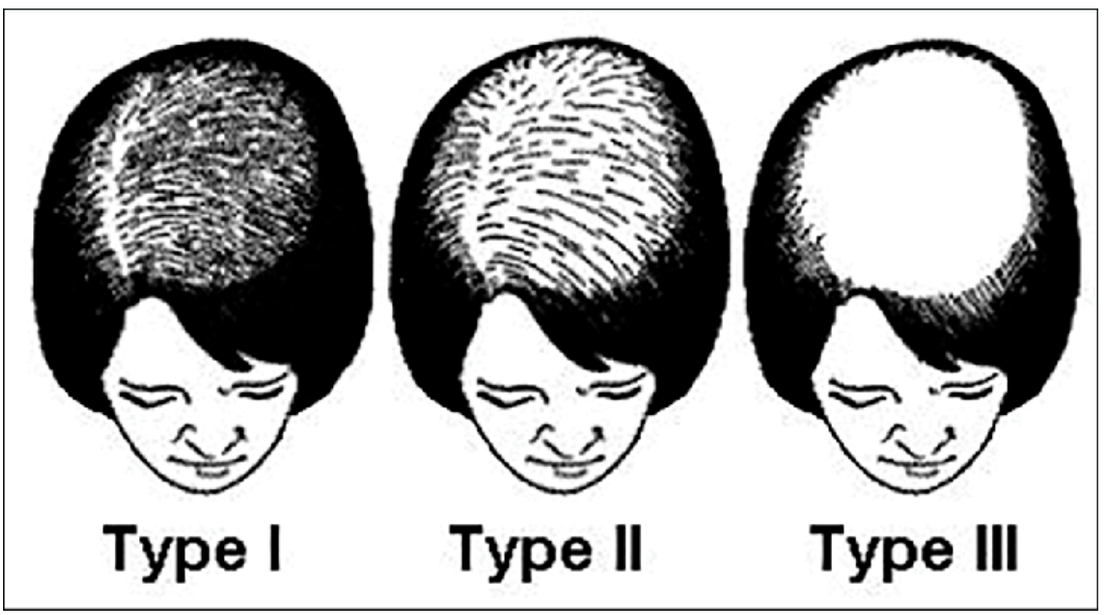


Figura 2. Escore visual de Ludwig.

Não há critérios universalmente aceitos para avaliação da acne (1).

Deve-se avaliar também a presença de *Acanthosis nigricans* (coloração alterada da pele, cinza a marrom escura, aveludada, às vezes, verrucosa, na região cervical, axilas e inguinais), manifestação clínica de alterações no metabolismo da glicose.

3.3. ULTRASSONOGRAFIA E MORFOLOGIA DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Os critérios ao ultrassom para a morfologia de ovários policísticos, usando sonda transvaginal com uma frequência de 8 MHz, incluem em qualquer ovário um número maior ou igual que 20 folículos entre 2-9 mm por ovário e/ou um volume ovariano ≥10 ml, desde que nenhum corpo lúteo, cistos ou folículos dominantes estejam presentes. Tais critérios devem ser revisados regularmente com o avanço da tecnologia em US. Em caso de tecnologia antiga, o limiar para SOP deve ser um volume ovariano maior ou igual a 10 ml em qualquer ovário.

Se US transabdominal for utilizado, melhor focar no volume ovariano ≥10 ml, dada a dificuldade de avaliar o número de folículos por essa via.

Em pacientes com ciclos menstruais irregulares e hiperandrogenismo, um US não é necessário para o diagnóstico de SOP; entretanto o US identificará o fenótipo completo de SOP.

Como já mencionado, o US não deve ser usado para diagnóstico em pacientes com menos de 8 anos após a menarca (1).

4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

4.1. HIPERANDROGENISMO LABORATORIAL

Testosterona livre calculada, Índice de Androgênio Livre (IAL) ou Testosterona Biodisponível calculada podem ser usados para avaliar hiperandrogenismo bioquímico e diagnosticar SOP. A avaliação bioquímica é mais útil em estabelecer o diagnóstico e/ou fenótipo quando os sinais clínicos de hiperandrogenismo (em particular hirsutismo) não são claros ou estão ausentes (1).

O Índice Androgênico Livre (IAL) é um método sensível e, quando superior a 8, confirma hiperandrogenismo (12). Pode ser calculado a partir da seguinte fórmula:

Cálculo do IAL = Testosterona Total (nmol/ml) x100/ SHBG (nmol/ml)

*Conversão de Testosterona Total em ng/ml para nmol/ml, multiplica-se por 0,0347.

Para o cálculo da Testosterona Livre, são necessários os níveis séricos de testosterona total, albumina e SHBG aplicados em calculadora digital disponível no link http://issam.ch/freetesto.htm

Testes de alta qualidade, como espectrometria de massa - cromatografia líquida, devem ser utilizados para avaliação mais acurada da testosterona total ou livre no diagnóstico de SOP.

Testes diretos de testosterona livre, tais como radiométricos ou ensaios enzimáticos, não devem ser usados, pois apresentam pobre acurácia, sensibilidade e precisão.

Androstenediona e sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) podem ser considerados se testosterona total e livre não estão elevadas; entretanto esses testes provêm de informação adicional limitada para o diagnóstico. A taxa de normalidade é ampla e apenas 10% e 25% das pacientes com SOP têm aumento de androstenediona e S-DHEA, respectivamente.

A interpretação dos níveis androgênicos precisa ser guiada pelas referências do laboratório utilizado, as quais variam amplamente para os diferentes métodos e laboratórios. Valores normais são idealmente baseados em níveis de uma população controle fenotipicamente normal ou pela análise de uma grande população geral considerando idade e estágios puberais específicos (1).

4.2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL METABÓLICA

A prevalência de diabetes gestacional, intolerância à glicose e diabetes Tipo 2 são significativamente aumentadas nas pacientes com SOP, com risco independente (e ainda exacerbado) da obesidade.

O estado glicêmico deve ser avaliado na primeira consulta de todas as pacientes com SOP e repetido, a cada 1 a 3 anos, dependendo da presença de outros fatores de risco para diabetes.

Glicemia sérica, Hemoglobina Glicada e Teste Oral de Tolerância à Glicose (TTGO) podem ser realizados para avaliação do status glicêmico. Em mulheres de alto risco (IMC> 25 kg/m², tolerância à glicose diminuída ou diabetes gestacional, história familiar de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial ou etnia de alto risco) um TTGO é recomendado.

Um TOTG-75g deve ser oferecido a todas as mulheres com SOP na pré-concepção quando planejam engravidar ou iniciar tratamento de fertilidade, pelo alto risco de hiperglicemia e comorbidades na gravidez. Se não realizado pré-concepção, TTGO deve ser oferecido antes de 20 semanas de gestação e em todas as pacientes aos 24-28 semanas de gestação. (1)

Um risco cardiovascular aumentado nas pacientes com SOP permanece incerto, entretanto a prevalência de fatores de risco cardiovasculares é maior entre elas, justificando consideração de *screenning* específico.

Em todas as pacientes sobrepeso e obesas com SOP, independente da idade, deve ser realizado perfil lipídico (colesterol total, HDL e LDL – colesterol, triglicerídeos) ao diagnóstico. A frequência de reavaliação deve ser baseada na presença de hiperlipidemia e risco global de doenças cardiovasculares (obesidade, tabagismo, hipertensão, tolerância à glicose diminuída, sedentarismo).

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnóstico	Clínica	Exames
Hiperandrogenismo Idiopático	Hirsutismo Ciclos menstruais ovulatórios Sem outras causas identificadas	IAL >8 Aumento testosterona Progesterona>5 ng/ml USTV: ovários normais
Hirsutismo Idiopático	Hirsutismo Ciclos menstruais ovulatórios	IAL< 4,5 Testosterona normal Progesterona > 5ng/ml USTV: ovários normais
Hiperplasia Adrenal (forma não clássica)	Hirsutismo Ciclos irregulares Aumento clitóris Pubarca precoce Estatura menor	17OHP> 200ng/dlou >1200 n/dl após estimulo com ACTH
Tumor secretor de androgênios (adrenal ou ovariano)	Hirsutismo de início súbito Progressão rápida < 1 ano Massa palpável pélvica ou abdominal	Testosterona Total> 200ng/ml S-DHEA > 700 mcg/ml USTV: massa tumoral TC/RNM: tumor
Hirsutismo induzido por drogas (incomum)	Hirsutismo	Androgênios Glicocorticoides Ácido valproico Ciclosporina
Hipotireoidismo	Hirsutismo leve Ciclos irregulares	TSH > 4 mcUI/ml T4l < 0,8ng/dl
Hiperprolactinemia	Amenorreia Galactorreia	Aumento de prolactina
Síndrome de Cushing	Hirsutismo Fácies em lua cheia Giba de búfalo Hirsutismo Obesidade central Amenorreia Estrias violáceas no abdome Fraqueza muscular	Cortisol > 1,8mcg/dl após supressão com Dexametasona (1 mg VO)

6. TRATAMENTO

O tratamento da SOP é sintomático e direcionado de acordo com a fase de vida da mulher, a manifestação clínica, o desejo de contracepção ou gestação e a presença de distúrbios metabólicos.

Os objetivos são reduzir os sintomas de hiperandrogenismo, regularizar o ciclo menstrual, reduzir as anormalidades metabólicas, o risco de diabetes *mellitus* e de doença cardiovascular, prevenir a hiperplasia e câncer de endométrio, oferecer contracepção para as que não desejam gravidez, indução da ovulação nas que pretendem engravidar, além de resolver desordens frequentemente associadas, como distúrbios do sono, quadros de ansiedade, depressão e disfunções psicossexuais. (12)

6.1. MODIFICAÇÕES NO ESTILO DE VIDA

Modificações no estilo de vida, incluindo alimentação saudável e prática regular de atividades físicas, devem ser recomendadas para todas as pacientes para atingir ou manter peso saudável e para otimizar resultados hormonais, saúde geral e qualidade de vida continuada (1).

Perda de 5% a 10% do peso corporal naquelas que apresentam peso em excesso implica significante melhora clínica. Para atingir perda de peso nas pacientes com sobrepeso, uma dieta com déficit energético de 30% ou 500-570 Kcal/ dia (1200 a 1500 Kcal/dia) pode ser prescrita, considerando necessidades individuais, peso corporal e níveis de atividade física.

As atividades físicas para prevenção de ganho de peso ou manutenção da saúde devem ser assim recomendadas (1):

- Em adultos de 18-64 anos: um mínimo de 150 min/ semana de atividades de moderada intensidade ou 75 min/ semana de intensidade vigorosa ou uma equivalente combinação de ambas, incluindo atividades de fortalecimento muscular em 2 dias não consecutivos por semana;

- Em adolescentes: pelo menos 60 minutos/ dia de atividades físicas de moderada a intensa, incluindo fortalecimento muscular e ósseo pelo menos 3 vezes por semana.

As atividades físicas para perda de peso moderada e maiores benefícios de saúde devem incluir o mínimo de 250 minutos/ semana de atividades moderadas ou 150 minutos/ semana de vigorosa intensidade, ou uma equivalente combinação de ambas.

As atividades físicas incluem atividades de lazer, transporte (tais como caminhada ou ciclismo), ocupacionais, tarefas domésticas, jogos, esportes ou exercícios planejados, no contexto das atividades familiares diárias.

6.2. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA INDICAÇÕES NÃO REPRODUTIVAS

6.2.1. Contraceptivos combinados orais

Devem ser recomendados em mulheres adultas e considerados em adolescentes com claro diagnóstico de SOP para manejo de hiperandrogenismo e ciclos menstruais irregulares. Podem ser também considerados em adolescentes "de risco" para SOP sem diagnóstico confirmado.

As pílulas com 35 mcg de etinilestradiol e acetato de ciproterona não devem ser consideradas de primeira linha em função dos riscos de tromboembolismo venoso. As menores doses de estrógenos (tais como 20-30 mcg de etinilestradiol ou equivalente) e as preparações de estrogênio natural são preferidas, balanceando eficácia, perfil metabólico, efeitos colaterais, custo e disponibilidade.

Várias preparações têm eficácia similar em tratar hirsutismo (1).

6.2.2. Metformina

Pode ser recomendada em adição ao estilo de vida em mulheres com SOP para tratamento do peso, metabólico e hormonal, devendo ser considerada em mulheres adultas com IMC≥25 Kg/m² e em adolescentes com claro diagnóstico ou com sintomas de SOP.

Pode oferecer maior benefício em grupos de alto risco metabólico incluindo aqueles com fatores de risco para diabetes, tolerância à glicose diminuída ou grupos étnicos de maior risco.

Recomenda-se iniciar com doses baixas (500 mg) aumentando a cada 1-2 semanas e com preparações de liberação lenta para minimizar efeitos colaterais. Pode ser associada com baixas doses de vitamina B12.

Os efeitos colaterais, incluindo os gastrointestinais, são geralmente dependentes e autolimitados (1).

6.2.3. Agentes farmacológicos antiandrogênio

Devem ser recomendados em combinação com anticoncepcionais combinados para tratamento de alopecia associada aos androgênios e hirsutismo, se, após 6 meses ou mais de contraceptivos e terapia cosmética, houver falha em melhorar adequadamente os sintomas.

São também considerados nos casos em que os contraceptivos combinados são contraindicados ou pobremente tolerados (1).

6.2.4. Agentes farmacológicos antiobesidade

Podem ser considerados em adição ao estilo de vida em mulheres adultas com SOP para o manejo da obesidade, seguindo as mesmas recomendações para a população geral (1).

6.2.5. Inositol

Considerado atualmente como uma terapia experimental em SOP com evidências emergentes de eficácia (1).

7. TRATAMENTOS PARA INFERTILIDADE

7.1. LETROZOL

Deve ser considerado primeira linha de tratamento farmacológico para indução da ovulação em mulheres com SOP, com infertilidade anovulatória e nenhum outro fator de infertilidade, para aumentar taxas de ovulação, gravidez e de nascidos vivos.

O risco associado de gestações múltiplas parece ser menor comparado ao citrato de clomifeno (1).

7.1.2. Citrato de Clomifeno e Metformina

Podem ser usados isoladamente em mulheres com SOP, com infertilidade anovulatória e nenhum outro fator de infertilidade, para melhorar taxas de ovulação, gestação e nascidos vivos, sendo os agentes indutores de ovulação mais efetivos do que a metformina.

Se a metformina está sendo usada em mulheres obesas com SOP, o citrato de clomifeno pode ser adicionado.

O citrato de clomifeno pode ser combinado com metformina, melhor que persistir com citrato de clomifeno isolado, em mulheres com SOP, clomifeno-resistentes, para melhorar ovulação e gravidez (1).

7.1.3. Gonadotrofinas

As gonadotrofinas podem ser usadas como agentes farmacológicos de segunda linha em mulheres com SOP que tiveram falha com a terapia de indução oral e que são anovulatórias e inférteis, sem nenhum outro fator de infertilidade.

Devem ser usadas em preferência à terapia com citrato de clomifeno mais metformina para indução da ovulação em pacientes citrato de clomifeno resistentes.

O uso associado com metformina parece ser melhor do que gonadotrofinas isoladamente em mulheres com infertilidade anovulatória, citrato de clomifeno resistentes e nenhum outro fator de infertilidade.

Considerações em relação aos custos, expertise no manejo, monitorização ultrassonográfica intensiva, riscos e potenciais de gestações múltiplas devem ser feitas quando prescritas.

As preparações de gonadotrofinas disponíveis não apresentam diferenças de eficácia clínica, e protocolos de baixa dose devem ser administrados para otimizar desenvolvimento monofolicular. O trigger da ovulação deve ser cancelado se mais do que dois folículos maduros são recrutados, e as pacientes devem ser orientadas a evitar intercurso sexual nesses casos (1).

7.1.4. Cirurgia laparoscópica

A cirurgia ovariana laparoscópica deve ser segunda linha de terapia para mulheres com SOP, que são citrato de clomifeno resistentes, com infertilidade anovulatória e nenhum outro fator de infertilidade.

Pode potencialmente ser oferecida como primeira linha de tratamento se laparoscopia for indicada por outra razão em mulheres com SOP e infertilidade anovulatória sem nenhum outro fator de infertilidade.

Quando recomendada, devem ser considerados:

- Custos comparativos a outros tratamentos;
- Riscos maiores intra e pós-operatórios em mulheres com sobrepeso e obesas;
- Pequeno risco associado à diminuição de reserva ou perda de função ovariana;
- Formação de aderências perianexiais (1).

7.1.5. Fertilização *in vitro* (FIV)

Na ausência de uma absoluta indicação, a FIV deve ser oferecida como terceira linha de tratamento em mulheres com SOP e infertilidade anovulatória, quando as terapias de primeira e segunda linha de indução da ovulação falharam.

As pacientes devem ser aconselhadas em relação aos custos, às conveniências, ao aumento de risco de síndrome de hiperestimulação ovariana e às opções para reduzir esse risco.

Hormônio Folículo Estimulante (FSH) urinário ou recombinante pode ser usado em mulheres com SOP submetidas à hiperestimulação para FIV com evidências insuficientes para recomendar preparações específicas. O tratamento com Hormônio Luteinizante (LH) não deve ser rotineiramente utilizado em combinação com FSH.

Um protocolo com antagonistas de GnRH deve ser preferido em mulheres com SOP submetidas à FIV, em relação ao protocolo longo com agonistas de GnRH, para reduzir a duração da estimulação, dose total de gonadotrofinas e a incidência de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO).

O trigger da ovulação com um agonista GnRH e o congelamento de todos os embriões devem ser considerados nas pacientes com protocolo antagonista GnRH e com risco de SHO ou quando transferência a fresco não é planejada.

Em mulheres com SOP submetidas a ciclos de FIV, considerações devem ser oferecidas para congelamento eletivo de todos os embriões.

Terapia adjunta com metformina antes e/ou durante a estimulação ovariana deve ser usada em FIV com protocolo agonista GnRH para melhorar taxas de gravidez clínica e reduzir riscos de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana, devendo a metformina ser iniciada no início do tratamento com agonista GnRH, em uma dose diária de 1000 mg a 2550 mg diariamente e interrompida no tempo do teste de gravidez ou menstruação (a menos que a terapia com metformina seja indicada por outras causas).

As pacientes também devem ser aconselhadas sobre os benefícios potenciais da terapia adjunta com metformina nos ciclos de FIV com protocolo antagonista para reduzir risco de SHO (1).

7.1.6. Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica, bem como os agentes farmacológicos antiobesidade, deve ser considerada uma terapia experimental nas mulheres com SOP, para o propósito de ter um bebê saudável, com razão risco-benefício também incerta como terapia para a fertilidade.

Se a cirurgia bariátrica for prescrita, devem ser considerados:

- Custos comparativos;

- Necessidade de um programa estruturado para perda de peso envolvendo dieta, atividade física e intervenções para melhorar a saúde psicológica, musculoesquelética e cardiovascular continuadas no pós-operatório.

- Riscos perinatais como feto pequeno para idade gestacional, parto prematuro, aumento mortalidade perinatal;

- Potenciais benefícios como redução da incidência de feto grande para a idade gestacional e diabetes gestacional;

- Recomendações para evitar gestação durante períodos de rápida perda de peso ou pelo menos 1 ano após a cirurgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Helena J. Teede, Marie L. Misso, Michael F. Costello, AnujaDokras, JoopLaven, Lisa Moran et al. Recommendationsfromtheinternationalevidence- basedguideline for theassessmentandmanegementofpolycysticovarysyndrome.*FertilityandSterility*2018;110:364-379.

2. SeharToosy, RavinderSodi , Joseph M. Pappachan. Leanpolycysticovarysyndrome (PCOS): anevidence- basedpractical approach. *J Diabetes MetabDisord*2018;17(2):277-285.

3. Jose Bellver, Luiz Rodriguez- Tabernero, Ana Robles, ElkinMuñoz, Francisca Martinez, Jose Landraset al. Polycysticovarysyndromethroughout a woman'slife. *J AssistReprodGenet*2018; 35(1):25-39.

4. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E et al. Aninternational consortium update: pathophysiology, diagnosis, andtreatmentofpolycysticovariansyndrome in adolescence. *Horm ResPediatr*. 2017:88:371-395.

5. Franks S, Mc Carthy M, Hardy K. Developmentofpolycysticovarysyndrome: involvementofgeneticandenvironmentalfactors*. Int J Androl*. 2006;29:278-285.

6. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic , hormonal andmetabolicaspectsof PCOS: anupdate. *ReprodBiolEndocrinol*. 2016;14:38.

7. De Melo AS, Dias SV, De Carvalho R, et al. Pathogenesis of polycysticovary syndrome: multifactorialassessmentfromthefoetalstagetomenopause. *Reproduction*. 2015;150:11-24.

8. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, Dessole S. Polycysticovary syndrome, adipose tissueandmetabolicsyndrome. *ArchGynecolObstet* 2017.

9. Qiao J,Feng HL. Extra- andintra-ovarianfactors in polycysticovarysyndrome: impacto onoocytematurationandembryodevelopmentalcompetence. *HumanReprodUpdate.*2011;17:17-33.

10. Voulgaris N, papanastasiou L, Piaditis G, et al. Vitamin D andaspectsof female fertility. *Hormones(Athens)* 2017;16:5-21.

11. Bremer AA, Miller WL. The serinephosphorylationhypothesisofpolycysticovary syndrome: a unifyingmechanismofhyperandrogenemia na IR. *FertilSteril.*2008;89:1039-1048.

12. Anagloria P, Benedito SAF. Síndrome dos Ovários Policísticos [recurso eletrônico]: diagnóstico, tratamento e repercussões ao longo da vida. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Medicina de Botucatu. 2016.

CAPÍTULO 20

HIPERANDROGENISMO

André Gonçalves da Silva

Diferentemente de adultos do sexo masculino, em crianças e adultos do sexo feminino, as adrenais são uma fonte relevante de andrógenos, capaz de gerar manifestações clínicas diversas, quando em níveis excessivos, a respeito de sua baixa potência androgênica. Destacam-se aqui deidroepiandrosterona (DHEA), principal andrógeno de origem adrenal e androstenediona, com menor participação de outros andrógenos, como androstenediol e 11-beta-hidroxiprogesterona. Sobre sua menor potência androgênica, esses hormônios tornam-se fonte de precursores, a partir da conversão periférica, de andrógenos e estrógenos de maior potência (testosterona e estradiol, respectivamente).

A partir da ativação via ACTH (hormônio adrenocorticotrópico), ocorre a cascata de produção (a partir de ésteres de colesterol) dos hormônios corticais adrenais: glicocorticoides (em especial o cortisol), andrógenos e estrógenos nas zonas fasciculada e reticular, e aldosterona na zona glomerulosa (figura 1). A observação da cascata de síntese de esteroides adrenais (figura 2) é importante na visualização e no entendimento de síndromes relacionadas a defeitos enzimáticos específicos dentro dessa cascata, que podem gerar acúmulo de substratos em alguma etapa, favorecendo a síntese excessiva de alguns componentes em detrimento de outros, como hiperandrogenismo com deficiência relativa de cortisol em pacientes com hiperplasia adrenal congênita, por exemplo.

A produção ovariana de andrógenos responde por cerca de 50% dos níveis de androstenediona, sendo esse o principal andrógeno ovariano. Além disso, 25% da testosterona e 20% dos níveis de DHEA têm origem ovariana. A produção aqui depende de LH hipofisário.

As manifestações clínicas relacionadas a hiperandrogenismo costumam ser evidentes em crianças pré-púberes de ambos os sexos, bem como em adultos do sexo feminino. A ação habitual da testosterona em adultos do sexo masculino tende a ser mais intensa, e, dessa forma, eventual excesso androgênico de outras fontes costuma ser assintomático. Em seguida, as descrições, sucintamente, das principais ações androgênicas, antes de avançar para repercussões clínicas de seu excesso.

Principais ações dos andrógenos

Os andrógenos são responsáveis pela formação da genitália externa masculina fetal. Sua ausência (ou ausência de receptores androgênicos funcionais) resulta em um fenótipo feminino, a respeito de um cariótipo 46,XY (síndrome de insensibilidade androgênica). São também responsáveis pelo desenvolvimento de dutos seminíferos, próstata e vesículas seminais.

No sexo feminino, o excesso androgênico interfere em especial com a unidade pilo-sebácea e aparelho reprodutor. Com o aumento dos níveis androgênicos na puberdade, inicia-se aumento de pelos pubianos, aumento de clitóris, maior produção sebácea e acne, além de mudanças de timbre vocal. Os pelos pubianos, axilares, pré-esternais e faciais são particularmente sensíveis à ação androgênica. Com o aumento progressivo dos níveis androgênicos, há maior formação de pelos terminais nessas regiões, resultando em hirsutismo, presente em até 80% das pacientes com hiperandrogenismo.

Em se tratando de Sistema Nervoso Central, a ação androgênica hipotalâmica pode gerar maior disposição para atividades diárias, bem como aumento de libido (do mesmo modo, o uso de agentes antiandrogênicos em mulheres pode cursar com disfunção sexual).

Há efeito androgênico na mineralização óssea, seja direto ou via aromatização para estrógenos, gerando maior formação óssea e, na puberdade, maturação das placas epifisárias. Excesso androgênico, com ou sem puberdade precoce verdadeira, pode cursar com fechamento epifisário precoce e, consequentemente, com baixa estatura. Em adultos, o efeito anabólico sobre o tecido ósseo prepondera.

Um aspecto digno de nota é a relação entre andrógenos e eventos cardiovasculares. Ocorre, com seu uso, aumento dos níveis de LDL colesterol, bem como redução dos níveis de HDL, o que poderia precipitar doença aterosclerótica em longo prazo. Pacientes com SOP têm maior risco para eventos cardiovasculares maiores, mas o uso de testosterona em pacientes homens transexuais não parece gerar maior risco até o momento; logo, é provável que a resistência à insulina nos pacientes com SOP tenha maior papel nesse risco que os níveis androgênicos.

Manifestações clínicas e principais causas de hiperandrogenismo

Obter-se uma história clínica detalhada ajuda muito na investigação desses pacientes. Início de manifestações na puberdade, com piora gradual e lenta em geral, associa-se a distúrbios funcionais; início agudo, com manifestações de maior intensidade, sugere (embora não seja patognomônico) quadro neoplásico. As principais causas de hiperandrogenismo estão descritas na tabela 1.

Pacientes com hirsutismo queixam-se, em geral, de excesso de pilificação em face. No entanto é importante avaliar todas as áreas androgênio-dependentes. Através do score de Ferriman-Gallwey (figura 3), é possível adequadamente mensurar a intensidade do hirsutismo. Por meio desse método, avaliam-se nove áreas, que são graduadas de zero a quatro. Um score >8 é considerado alterado. Deve-se orientar a paciente a evitar depilação alguns dias antes da avaliação, se possível.

Considerando que a causa mais comum de hiperandrogenismo é Síndrome de Ovários Policísticos (SOP), o padrão dos ciclos menstruais é ferramenta importante na avaliação. De acordo com os critérios de Roterdam, oligomenorreia/amenorreia em pacientes com hirsutismo já confirma o diagnóstico. Ciclos regulares, entretanto, não descartam hiperandrogenismo: embora 40% das mulheres hirsutas tenham ciclos menstruais regulares, pelo menos metade delas apresentam alterações laboratoriais. Outras manifestações, como acne, maior oleosidade de pele, alopecia androgenética ou sinais de resistência à insulina (como *acantosis nigricans* cervical e axilar e obesidade abdominal) podem também estar presentes. Histórico familiar de SOP e resistência à insulina também podem estar presentes.

Cerca de 2% das mulheres com hiperandrogenismo apresentam hiperplasia adrenal congênita, em especial na forma não clássica, em que o diagnóstico tende a ser tardio, guiado pelas manifestações androgênicas com início no período puberal. Trata-se de um grupo de distúrbios autossômicos recessivos devido a defeitos em enzimas que são essenciais na cascata de esteroidogênese adrenal (figura 2). A redução da síntese de cortisol nessas condições gera acúmulo do substrato da etapa enzimática anterior ao defeito; esse excesso de substrato é desviado para a síntese da andrógenos nessa cascata, gerando hiperandrogenismo de origem adrenal. As manifestações clínicas da forma não clássica são as mesmas de outras condições geradoras de hiperandrogenismo. O defeito enzimático mais comum é na enzima 21-hidroxilase. Quadros homozigóticos tendem a ter formas mais graves, com ambiguidade genital ao nascimento e hipertensão arterial de origem mineralocorticoide (em especial nos pacientes com deficiência de 11-beta-hidroxilase, menos frequente).

Pacientes com ganho ponderal de início recente associado a sinais de hiperandrogenismo devem ser pesquisados para Síndrome de Cushing. Trata-se de etiologia rara, embora importante de ser lembrada. Habitualmente, junto das manifestações clínicas já descritas, são pistas importantes as estrias abdominais violáceas, grosseiras, o padrão de obesidade central, a pletora facial e a "fácies de lua cheia", além de complicações relacionadas ao hipercortisolismo, como diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensão arterial de início recente.

Hiperandrogenismo pode ocorrer em até 40% das pacientes com hiperprolactinemia, e algumas pacientes podem apresentar fenótipo clássico de SOP, inclusive com imagem ovariana compatível. O excesso androgênico parece estar associado a efeitos indiretos na produção e na metabolização androgênica adrenal, mas há necessidade ainda de mais estudos acerca da relação exata entre essas duas condições clínicas.

Tumores ovarianos ou, mais raramente, adrenais produtores de andrógenos são menos frequentes entre as causas de hiperandrogenismo; cabe considerar essa possibilidade diagnóstica em geral nos pacientes com início recente de sintomas, com rápida progressão e evolução para franca virilização. Os pacientes com neoplasias adrenais costumam apresentar também sinais clínicos de hipercortisolismo.

É sempre pertinente descartar a possibilidade de uso exógeno de andrógenos, o que tem se tornado cada vez mais frequente. Há várias formulações disponíveis com ação androgênica potente, sendo utilizadas com intuito esportivo (doping) ou com propósitos cosméticos, bem

como para possível tratamento de disfunções sexuais. Convém lembrar que muitas vezes o uso não é de conhecimento da paciente, por infelizmente poder ser prescrito dentro de "protocolos de ganho de massa muscular", sem orientação adequada das pacientes quanto aos potenciais danos associados à saúde.

Avaliação diagnóstica

Deve-se considerar avaliação laboratorial para qualquer paciente com suspeita clínica de hiperandrogenismo. Apesar da principal causa de tais sintomas ser SOP, mesmo essa síndrome também pode ser secundária a disfunções hormonais causadas pelas outras etiologias mencionadas acima, cujo pronto diagnóstico e abordagem podem ser decisivos no prognóstico (como no caso das neoplasias adrenais). Atraso no diagnóstico e tratamento pode também cursar com alterações sequelares definitivas, como alterações no timbre vocal ou hipertrofia clitoriana. Dessa forma, a maioria das Sociedades Médicas relacionadas ao tema recomenda avaliação laboratorial a todas as pacientes com hirsutismo documentado, pelo menos. Considera-se pertinente a seguinte avaliação laboratorial inicial:

1.Testosterona total: seus níveis apresentam correlação com as possíveis etiologias principais. Níveis maiores de 150 ng/dl sugerem possibilidade de tumores produtores ou hipertecose ovariana, requerendo investigação mais aprofundada. Níveis elevados, porém menores que esse patamar, sugerem SOP, embora isoladamente não confirmem nenhum diagnóstico. É importante destacar que os níveis de testosterona livre têm maior sensibilidade no diagnóstico, quando realizados a partir de diálise de equilíbrio. Devido à baixa disponibilidade desse método em nosso meio, no entanto, sua indicação e interpretação devem ser criteriosa. A dosagem de SHBG (globulina ligadora de esteroides sexuais) para o cálculo de testosterona livre pode auxiliar na interpretação clínica.

2. SDHEA: sendo produzido apenas pelas adrenais, seus níveis são indicativos confiáveis de possível etiologia adrenal, quando elevados. Níveis discretamente aumentados, mas podem também ser detectados em casos de SOP. Níveis bastante elevados (>700 mcg/ml) são sugestivos de neoplasia adrenal.

3.17-hidroxiprogesterona: é uma boa ferramenta de triagem de hiperplasia adrenal congênita. Níveis acima de 200 ng/dl sugerem necessidade de maior investigação, através de teste de estímulo com ACTH.

4. TSH: disfunções tiroidianas podem estar relacionadas a ciclos irregulares e anovulação, embora não comumente se associem a manifestações cutâneas de hiperandrogenismo. Níveis normais de TSH, na ausência de suspeita de doença hipofisária, descartam essa associação.

5. Prolactina: Merece ser avaliada em qualquer paciente com ciclos irregulares, em especial em casos com galactorreia associada. Níveis elevados indicam prosseguir a investigação em busca de diagnóstico etiológico da hiperprolactinemia.

6. Androstenediona: tendo produção tanto ovariana quanto adrenal, não é eficaz, isoladamente, na indicação de possível etiologia, embora níveis mais elevados sejam mais prevalentes em casos de etiologia ovariana.

7. Cortisol urinário livre: na suspeita clínica de Síndrome de Cushing, pode ser solicitado (em urina de 24h), sendo mais específico para investigação que o teste mais simples, cortisol pós-1 mg de dexametasona na véspera (com maior potencial de falsos-positivos, em especial em pacientes obesas). Uma vez confirmado o hipercortisolismo laboratorial, dosar o ACTH sérico serve como divisor de águas no diagnóstico etiológico, com níveis abaixo da referência confirmando origem adrenal, e não hipofisária, para o quadro (como esperado nas pacientes com hiperandrogenismo associado a essa síndrome).

8. Exames de imagem: ultrassonografia pélvica é útil na determinação diagnóstica de SOP, sendo exame simples e de relativo baixo custo. O achado de 12 ou mais folículos <10 mm em pelo menos 1 ovário é característico. O achado de lesões ovarianas maiores, sólidas ou císticas, pode ser indicativo de tumores secretores de andrógenos.

Na suspeita de hiperandrogenismo de origem tumoral adrenal (grande elevação de SDHEA ou cortisol urinário livre elevado com ACTH suprimido), tomografia computadorizada ou ressonância magnética de adrenais podem ser realizadas. É importante especificar na solicitação que se solicita imagem de ADRENAIS, não de abdome, pois a aquisição das imagens precisa seguir protocolos específicos para busca de lesões pequenas (às vezes menores que 5 mm), bem como a densidade de eventuais lesões e seu *washout* com a aplicação de contraste, que são ferramentas úteis na caracterização de natureza maligna nesses nódulos.

Tratamento

Deve-se sempre lembrar de possíveis fatores externos associados a manifestações como hirsutismo (exemplo: uso de minoxidil) ou acne (corticoides, alguns protetores solares). O uso (inadvertido ou não) de testosterona ou derivados androgênicos deve ser exaustivamente investigado, tendo em vista que nem sempre é óbvio, podendo estar presente em "suplementos" para ganho de peso ou de massa muscular. A suspensão de eventuais interferentes externos, como os acima, pode ser suficiente para a resolução do quadro.

Pacientes com manifestações mais intensas podem demandar tratamento multifatorial, que incluiria, além do ginecologista, dermatologista e endocrinologista. Tratamento de hirsutismo com protocolos de luz pulsada (laser) é eficaz, podendo haver recidiva se o excesso hormonal

não tiver sido resolvido; sua indicação em um segundo momento, após a compensação clínica, é preferível.

Os pacientes com SOP têm melhora mais rápida dos sintomas de hiperandrogenismo com o uso de anticoncepcionais orais combinados (ACO), com progestágenos com ação antiandrogênica, como ciproterona ou drospirenona. Soma-se e esse benefício a redução do risco de hiperplasia endometrial, maior em pacientes com anovulação crônica. O risco de eventos tromboembólicos, por outro lado, deve sempre ser considerado, em especial em pacientes obesas e com histórico familiar de coagulopatia. Em casos com contraindicação aos ACO, pode-se considerar, para proteção endometrial, o uso de acetato de medroxiprogesterona (5 mg - 10 mg) por 10-14 dias a cada 2 meses. Caso não haja perspectiva próxima de gestação, o uso de DIU com liberação de levonorgestrel ("mirena") pode ser considerado. Mulheres buscando engravidar podem ter indicação de uso de indutores de ovulação, como letrozol ou clomifeno (com resultados inferiores ao primeiro), devendo ser referidas para tratamento de fertilização *in vitro* em casos de insucesso da medida.

Em todas as pacientes com SOP, deve-se considerar o combate à resistência à insulina, mesmo que esta não esteja evidente. Mesmo reduções modestas de peso (5%-10%) podem resultar em normalização de ciclos menstruais e em melhora de sintomas hiperandrogênicos, devendo-se sempre ser buscada em pacientes com sobrepeso ou obesidade. Além de mudanças de estilo de vida e eventuais medidas farmacológicas com intuito de normalização de peso, o uso de sensibilizadores de insulina (como a metformina) pode ser útil, nas doses de 500 mg - 2550 mg/dia. A pioglitazona (15 mg -45 mg/dia) é uma alternativa válida para pacientes com má tolerância à metformina (devido a seus efeitos colaterais gastrointestinais). Ambas as medicações podem ser úteis da regularização dos ciclos menstruais, bem como são importantes na redução do risco de desenvolvimento de diabetes nessa população.

O uso de antiandrogênicos pode ser considerado, em especial após resultados insatisfatórios com os ACO, ou já inicialmente em pacientes com sintomas mais evidentes. O uso de espironolactona (50 mg - 200 mg/dia) costuma ser eficaz. Devido ao seu potencial anti-hipertensivo, deve-se observar a pressão arterial das pacientes com maior frequência (especialmente nas doses mais elevadas), bem como orientar sobre o surgimento de sintomas de hipotensão postural. É mandatório para seu uso seguro a associação de algum método contraceptivo. Outros antiandrogênicos disponíveis são o acetato de ciproterona (50 mg/dia), a finasteride (inibidor da enzima 5-alfaredutase tipo 2) ou a dutasterida (inibidora da 5-alfaredutase tipos 1 e 2). Também aqui é mandatório contracepção associada, devido ao risco de interferência na diferenciação sexual de fetos do sexo masculino. A flutamida, devido a sua maior hepatotoxidade, tem seu uso desaconselhado.

Em pacientes com hiperplasia adrenal congênita, o uso de glicocorticoides (prednisolona 5 mg/dia ou hidrocortisona 15 mg - 30 mg/dia; como segunda linha, dexametasona 0,25 mg – 1 mg/dia) é capaz de reduzir a hiperativação de ACTH que causa o hiperandrogenismo adrenal nesses casos. Doses maiores, porém, podem ser necessárias em alguns pacientes, aumentando os riscos de hipercortisolismo. O uso associado de sensibilizadores de insulina e anti-androgênicos pode ser considerado.

Os pacientes com tumores produtores de andrógenos ou com síndrome de Cushing devem ser submetidos à ressecção cirúrgica. Tratamento cirúrgico de SOP é raramente indicado, devido à eficácia das medidas não invasivas atuais na melhora dos sintomas. Casos com ambiguidade genital associada ao efeito androgênico podem ser candidatos à correção cirúrgica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: investigations and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 May 19.

2. Rodrigues AT. Caracterização molecular e funcional de células de tumores adrenocorticais humanos. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Morfofuncionais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências. São Paulo, 2014.

3. Rosenfield RL. Hirsutism. N Engl J Med 2005; 353:2578-2588.

4. Davison SL, Bell R. Androgen physiology. Semin Reprod Med. 2006 Apr. 24(2):71-7.

5. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004 Jan. 19(1):41-7.

6. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Endocr Rev. 2016; 37 (5): 467-520.

7. Schmidt TH, Shinkai K. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. J Am Acad Dermatol 2015; 73(4): 672-90.

8. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93 (5): 1526-40.

9. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement.J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):405.

10. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005; 34(3): 677–x.

11. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J MEd 2016; 375 (1): 54-64.

12. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; NICHD Reproductive Medicine Network.Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2014; 372 (2): 119-29.

13. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2018; 14 (5): 270-284.

14. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP.Congenital adrenal hyperplasia.Lancet 2017; 390 (10108): 2194-2210.

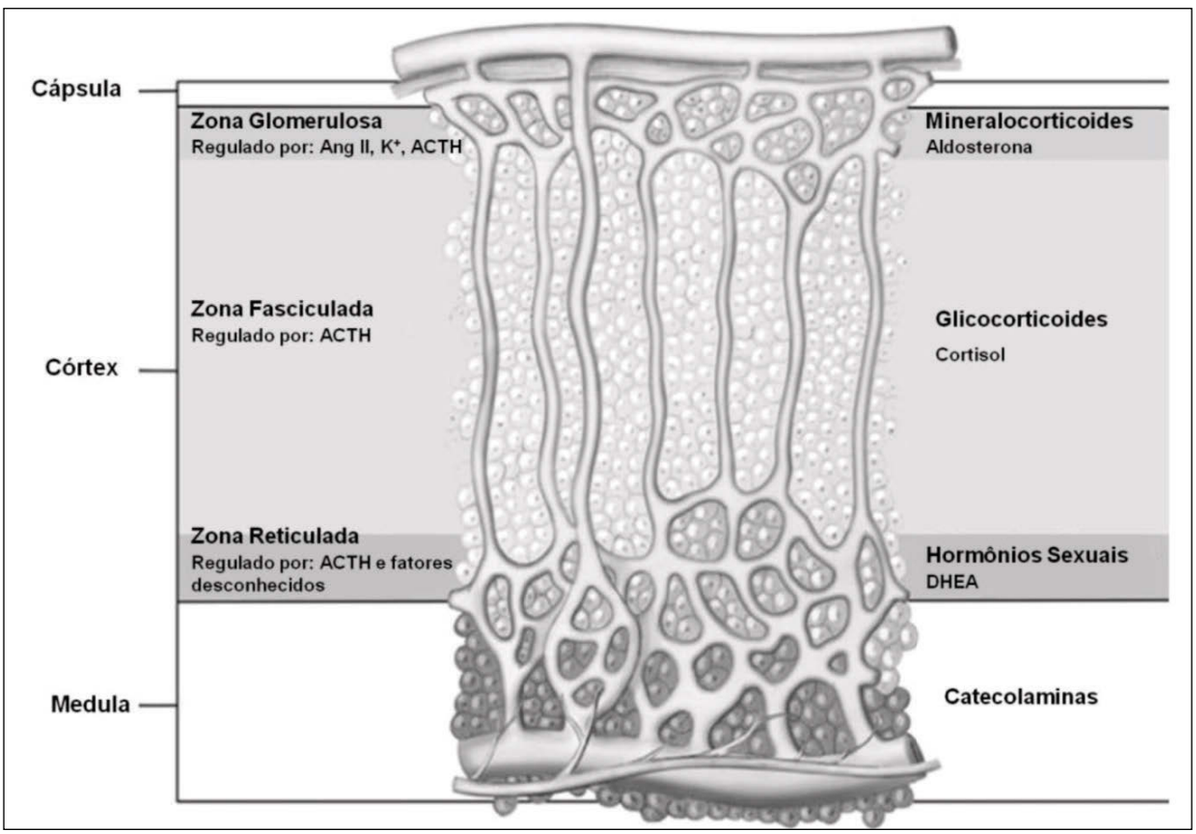


Figura 1. Zonas adrenais e principais hormônios sintetizados. Adaptado de Rodrigues TS, 2014.

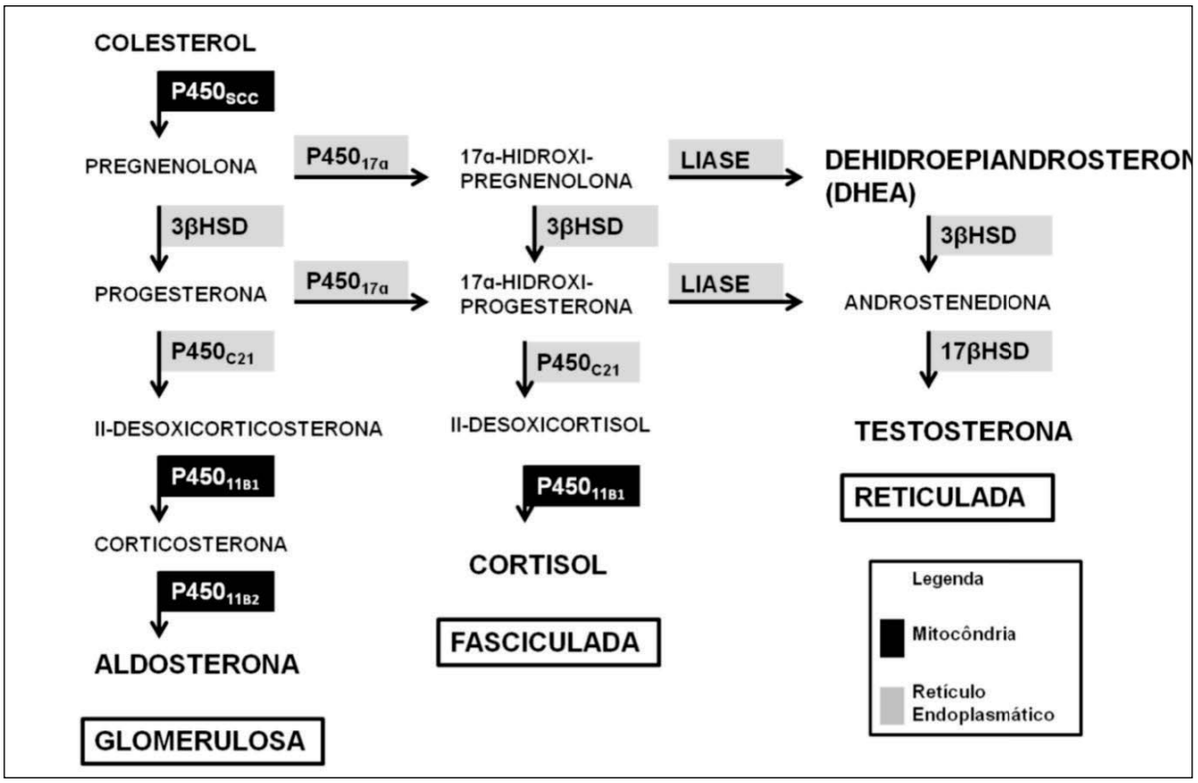


Figura 2. Representação esquemática da cascata de esteroidogênese adrenal. Adaptado de Rodrigues TS, 2014.

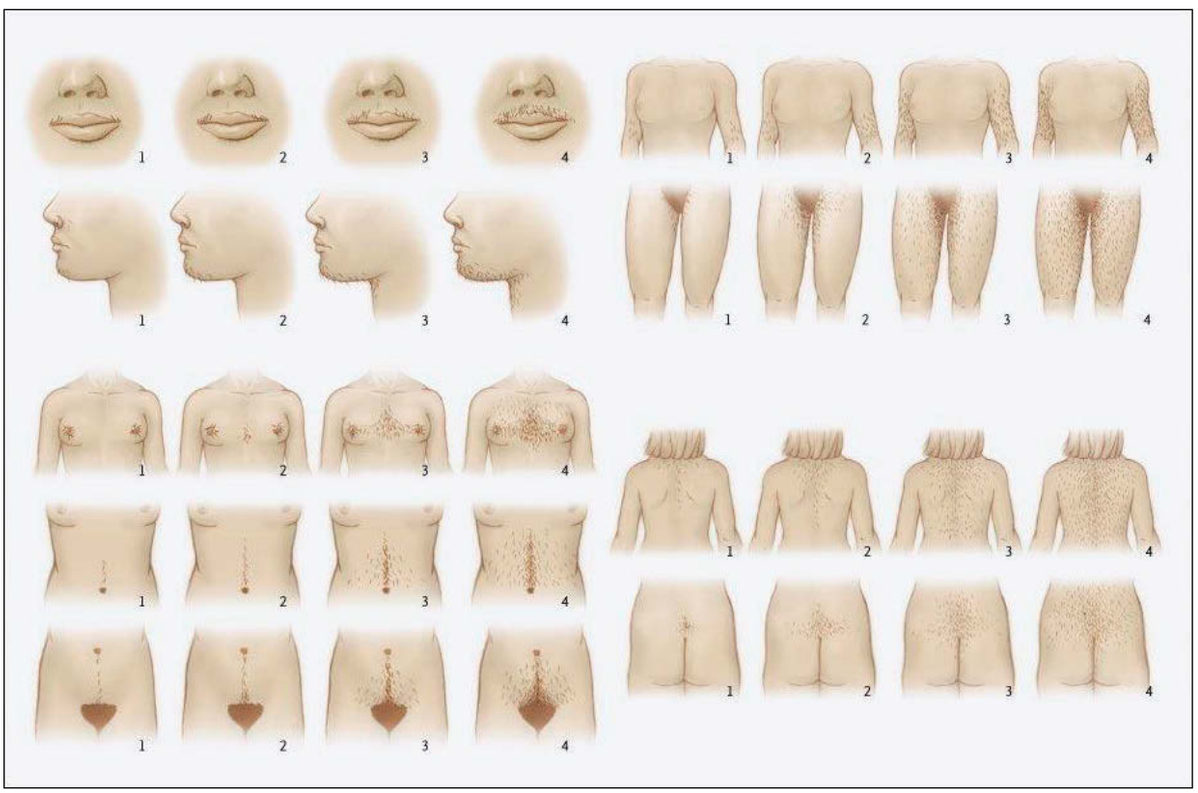


Figura 3. Escore de quantificação de hirsutismo de Ferriman e Gallwey. Cada uma das 9 áreas corporais mais sensíveis à ação androgênica são avaliadas, com graus de intensidade de pilificação variando de 0 (ausência de pelos) a 4 (virilização evidente). Adaptado de Rosenfeld RL, 2005.

CAPÍTULO 21

HIPERPROLACTINEMIA

Ana Caroline Brito Tavares Oliveira

1. INTRODUÇÃO

A prolactina (PRL) é um hormônio produzido principalmente na hipófise anterior com ação endócrina em diversos tecidos e órgãos, desempenhando um papel central numa variedade de funções reprodutivas[1], outros tecidos, nos quais a PRL também é produzida e secretada, são tecido linfoide, miométrio e endométrio.[2]

Historicamente, a PRL era somente associada à lactação nas mulheres; no entanto, ultimamente, tem se concentrado um grande interesse no seu efeito sobre a reprodução.

A hiperprolactinemia é uma condição de níveis elevados de prolactina no sangue que pode ser de origem fisiológica, patológica ou idiopática. Atualmente, representa uma das alterações hipotálamo-hipofisárias mais frequentes na Ginecologia endocrinológica, sendo observada em até 30% das pacientes jovens com amenorreia secundária, 25% nas com galactorreia, 17% nas inférteis e 75% quando associada amenorreia e galactorreia.[2,3]

A PRL é um hormônio polipeptídico constituído por 198 aminoácidos sintetizados nas células lactotróficas da adenoipófise. Sua secreção é pulsátil, não existindo um ritmo circadiano. Ela aumenta com o sono, estresse, ingestão de alimentos, gravidez, estimulação da parede abdominal e trauma.[1,2]

A secreção da PRL está sob dupla regulação por hormônios hipotalâmicos (dopamina e ácido gama amino butírico – GABA). O sinal predominante é o controle inibitório tônico da dopamina hipotalâmica, que é sintetizada nos neurônios tuberoinfundibulares e atravessa o sistema venoso portal para atuar nos receptores lactotróficos D2 da hipófise.[1] Outros fatores inibitórios incluem somatostatina, acetilcolina e norepinefrina. Existem, ainda, os fatores liberadores da PRL, que podem promover aumento de secreção, destacando-se o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), a serotonina, o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), o peptídeo vasoativo intestinal (VIP), o fator de crescimento epidérmico (EGF), a histamina, os peptídeos opioides, a ocitocina e a angiotensina.[1,2]

Como mencionado, o controle hipotalâmico da secreção da PRL se faz por um mecanismo inibitório tônico, já para ação dos fatores liberadores, é necessária a atividade secretora aguda. Em algumas situações, a secreção da PRL aumentada não se acompanha por diminuição nos níveis de dopamina no sangue portal, podendo ocorrer mesmo sob inibição máxima da dopamina. Quando a PRL está elevada, ela interfere na secreção hipotalâmica de GnRH, de modo que o pico ovulatório e a pulsatilidade do LH e do FxxSH desaparecem, ocorrendo perda do *feedback* positivo dos estrogênios sob a secreção de LH e o defeito da fase lútea.[1]

2. ETIOLOGIA

Entre as inúmeras causas de hiperprolactinemia, ou seja, elevação dos níveis plasmáticos de PRL, destacam-se as fisiológicas, as farmacológicas e as patológicas (tabela 1). A gestação é a causa fisiológica mais comum, e a farmacológica é a mais frequente causa não fisiológica.[3,4]

Na gravidez, a PRL sérica aumenta progressivamente para valores entre 200 mg a 500ng/dl, ou seja, um aumento de 10 a 20 vezes do valor normal. Essa elevação persiste no puerpério, normalizando em lactantes entre 6 a 9 semanas pós-parto e mantém baixos picos de PRL após a mamada em decorrência da sucção, esse aumento é menor que 10 ng/dl.[2,4]Muitos medicamentos comuns podem causar elevações dos níveis de PRL; mas costumam ser valores menores que 100 ng/dl. A domperidona e metoclopramida podem causar hiperprolactinemia em mais de 50% das pacientes.[3]Assim como a metoclopramida, a risperidona pode atingir valores de 200 ng/dl.[2,3]

Quando patológica, pode ser causada por doença hipotálamo-hipofisária (prolactinomas) como por doença não hipotálamo-hipofisária. Os prolactinomas representam 25% a 30% dos tumores hipofisários funcionantes e são as causas mais frequentes de hiperprolactinemia crônica. Esses tumores podem ser divididos em midroadenomas (< 10mm), que são mais comuns em mulheres no menacme, e macroadenomas (>10mm), que são mais comuns em homens e mulheres na pós-menopausa.[1,2]

Nas doenças endocrinometabólicas, vê-se hiperprolactinemia em cerca de 40% dos pacientes com hipotiroidismo, 30% dos pacientes com insuficiência renal crônica e até 80% dos pacientes em hemodiálise.[2]

Tabela 1. Etiologia de hiperprolactinemia.

Fisiológica
Gravidez Amamentação Estresse Manipulação mamária Coito Sono Exercício físico Período neonatal
Idiopática (40% dos casos) **Lesão de haste hipofisária**
Tumores: craniofaringioma, meningioma, disgerminoma, cisto dermoide, tumores da glândula pineal Síndrome da sela túrcica vazia Hipofisitelinfocítica Cisto de Rathke Irradiação Trauma Secção da haste hipofisária
Hipersecreção hipofisária
Prolactinoma (microadenoma ou macroadenoma) Tumor metastático Infecções como tuberculose Sarcoidose Histiocitose Acromegalia Doença de Cushing Doença de Addison
Desordens sistêmicas
Insuficiência renal crônica Hipotiroidismo (primário ou secundário) Produção ectópica (hipernefroma, sarcoma broncogênico) Síndrome dos ovários policísticos Cirrose Pseudociese Ataque epiléptico
Farmacológicas
1. Antagonistas dopaminérgicos: - Fenotiazina: clorpromazina, tioridazina, trifluoperazina, proclorperazina; - Butirofenonas: haloperidol, pimozida; - Benzamidas: metoclopramida, cleboprida, sulpirida, velariprida; 2. Depletores de Dopamina: reserpina, opioides, alfametildopa; 3. Anti-histamínicos: cimetidina, ranitidina; 4. Estimulador da via serotoninérgica: anfetamina, alucinógenos; 5. Estrógenos e antiandrogénos; 6. Inibidores da receptação de serotonina (ISRS ou SSRI): fluoxetina; 7. Bloqueadores dos canais de cálcio: verapamil.

3.QUADRO CLÍNICO

A consequência fisiológica predominantemente da hiperprolactinemia é o hipogonadismo hipogonadotrófico (HH), que se deve à supressão do GnRH pulsátil. Sendo assim, as manifestações clínicas podem variar conforme a idade da paciente e os níveis plasmáticos da PRL. (tabela 2)

Entre os sintomas mais frequentes, estão a galactorreia, as alterações menstruais e a infertilidade. A galactorreia se manifesta em 30% a 80% dos casos, geralmente, quando valores de PRL maior que 100 ng/ml. Dentre as alterações menstruais, são os mais diversos, variando de oligomenorreia quando valores de PRL menor que 50 ng/dl até amenorreia quando valores mais elevados. A infertilidade, por sua vez, decorre, sobretudo, do estado de anovulação crônica.[1,4]

Em casos mais severos de hipoestrogenismo, observa-se redução do trofismo genital e da libido, manifestando-se com dispaurenia e disúria devido à atrofia e à secura vaginal.[(2,3)] Atenta-se que mulheres com hiperprolactinemia crônica têm diminuição da massa óssea, podendo levar à osteopenia e à osteoporose precoce. A densidade mineral reduz em aproximadamente 25% dessas pacientes e não é restaurada com a normalização dos níveis de PRL.[5,6]

Algumas mulheres podem apresentar sinais de hiperandrogenismo crônico, como hirsutismo e acne, devido ao aumento da secreção de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) pela suprarrenal, bem como redução da globulina de ligadora de hormônios sexuais (SHBG) levando a níveis elevados de testosterona livre.[1,4]

Os macroprolactinomas, geralmente, apresentam-se com sintomas neuro-oftalmológicos devido ao efeito de massa tumoral, levando compressão de estruturas vizinhas, como o quiasma óptico. Os sintomas incluem cefaleia e alterações do campo visual (hemianopsia bitemporal).[1,3]

Tabela 2. Manifestações clínicas

Galactorreia
Oligomenorreia/ Amenorreia
Infertilidade
Diminuição do desejo sexual
Dispaurenia
Hirsutismo/ Acne
Osteopenia/ Osteoporose
Alterações neuro-oftalmológicas

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hiperprolactinemia baseia-se no quadro clínico e na dosagem de prolactina basal, seguido, se necessário de exame de imagem.

A prolactina é muito sensível a alterações do meio, sendo necessária sua coleta pela manhã, cerca de 2 a 3 horas após o despertar, em jejum, de preferência na fase folicular do ciclo menstrual. Orientar a paciente para ter uma boa noite de sono e não praticar atividade física nem ter relação sexual.

Os valores normais de PRL variam entre 5 ng/dl a 25 ng/dl e, como regra geral, testes de função tireoidiana devem ser solicitados sempre que for confirmado o diagnóstico de hiperprolactinemia.[1,2,3,4]Ressalta-se que é necessário descartar gravidez e uso de medicamentos que possam elevar os níveis de PRL, assim como investigar doenças endocrinometabólicas.[3]

Há indicação de exame de imagem em todas pacientes com hiperprolactinemia confirmada. Apesar de alguns especialistas defenderem essa investigação em níveis maiores de 100 ng/dl tendo em vista que níveis mais baixos provavelmente sejam causados por pequenos microadenomas.[1,2] Embora essa abordagem seja segura na maioria das mulheres, níveis moderadamente elevados de PRL, também, podem resultar de compressão do pedículo hipofisário por macroadenoma não secretor de PRL ou por craniofaringioma.[2,3]

A avaliação radiológica da sela túrcica pode ser feita por radiografia simples, tomografia computadorizada e ressonância magnética. O raio x simples tem seu valor muito limitado, pois detecta apenas tumores maiores de 2cm. Embora a tomografia computadorizada possa ser usada, a ressonância magnética com contraste é considerada padrão ouro para análise da área selar.[1] (tabela 3)

Em casos de macroprolactinomas, deve-se realizar exame neuro-oftalmológico e do campo visual (campimetria).[1] Cabe triagem pró-ativa da saúde óssea em pacientes de alto risco, como mulheres hiperprolactinêmicas após a menopausa e pacientes com hiperprolactinemia crônica.[5,6]

5. TRATAMENTO

Em pacientes sintomáticas com suspeita de hiperprolactinemia induzida por medicamento, deve-se suspender o medicamento por 3 dias, quando possível, ou substitui-lo seguido de nova medição da PRL. Caso não possa ser feita essa avaliação, e o início da hiperprolactinemia não coincida com o uso do medicamento, recomenda-se realização de exame de imagem para descartar tumor hipofisário. Quando não for possível suspender ou substituir a medicação, orienta-se o uso de anticoncepcional combinado ou associação estroprogestagênica para correção do hipoestrogenismo e preservação da massa óssea.[3,7]

Nas mulheres com hiperprolactinemia idiopática que apresentam distúrbios menstruais e anovulação, recomenda-se tratamento com agonistas dopaminérgicos (ADs), sendo os mais utilizados a bromocriptina e a cabergolina. Dá-se preferência pelo uso da cabergolina por seus efeitos colaterais serem menos frequentes. Com o tratamento, os níveis de PRL retornam ao normal após 1 semana, e a menstruação e a ovulação, entre 4 e 8 semanas. A taxa de ovulação varia entre 80% a 90% com o uso de ADs isolado se a hiperprolactinemia for a única causa da anovulação.[2]

O tratamento padrão para prolactinomas é o uso de ADs, também, dá-se preferência ao uso da cabergolina tanto por seus efeitos adversos menos frequentes como pela melhor

eficácia em reduzir o tamanho tumoral e normalizar os níveis de PRL. Em pacientes com microprolactinomas assintomáticas, não há necessidade de tratamento, visto que tumores desse tamanho raramente crescem. Já nas mulheres sintomáticas, pode-se fazer uso de ADs ou anticoncepcional combinado nas que não desejam gestar.[2,3,7]O efeito da terapia de estrogênio oral no crescimento de microprolactinomas não foi examinado de forma randomizada e controlada. Contudo pacientes tratadas com contraceptivo combinado ou reposição hormonal por 2 anos não mostraram aumento no tamanho tumoral. No caso de macroprolactinomas, o tratamento com AD é obrigatório pelo risco de crescimento e consequente compressão tumoral.[3,7]

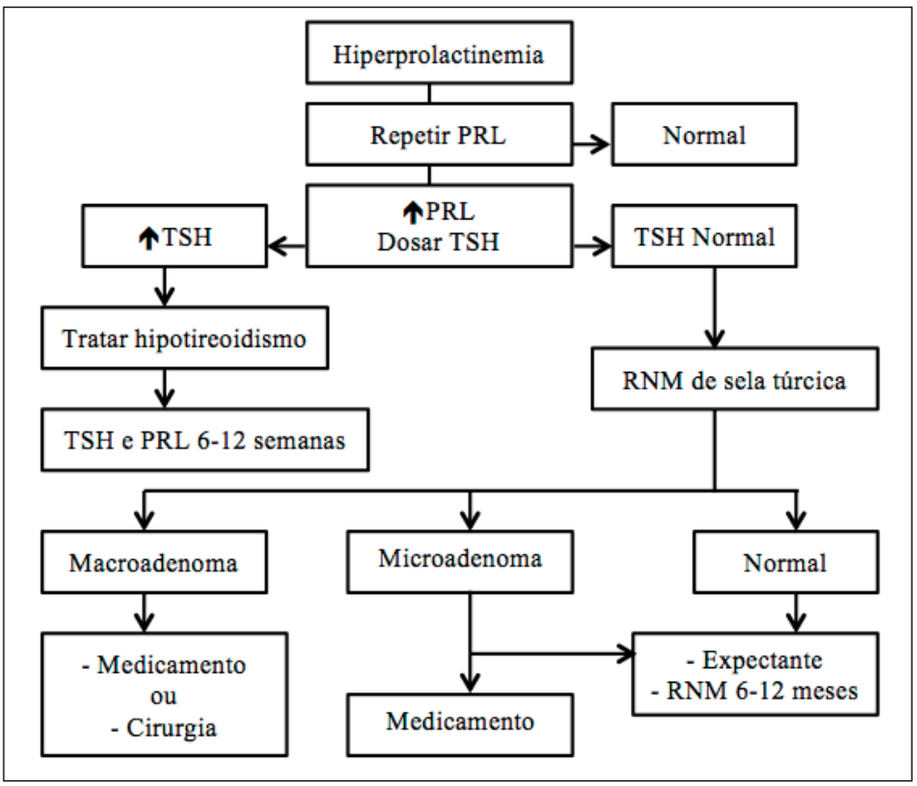
O seguimento dessas pacientes é mensal, com avaliação dos níveis de PRL e dos efeitos adversos do tratamento até sua normalização, quando se reduz a frequência. O controle com exame de imagem deve ser realizado após 12 meses em pacientes com macroprolactinomas tratado, mas pode-se repetir antes, em caso de elevação dos níveis de PRL ou sinais de crescimento tumoral. Em pacientes com microprolactinoma, a RNM pode ser realizada antes da retirada do AD, ou se não apresentar regressão dos sintomas ou dos níveis de PRL.[7]

Quanto ao fim do tratamento, deve-se realizar redução gradual do AD após um ano de normalização da PRL e suspender após pelo menos 2 anos de níveis normais de PRL e redução significativa do tamanho tumoral. O maior risco de recorrência após fim do tratamento se dá no primeiro ano de descontinuação do AD, essa taxa varia de 26% a 69%, tendo relação com o valor inicial de PRL e o tamanho do tumor. Após término do tratamento, o controle é realizado com dosagem de PRL a cada 3 meses no primeiro ano e depois anualmente.[3,7]

Considera-se cirurgia transfenoidal a pacientes com prolactinoma sintomático e resistente ao tratamento com AD, ou seja, quando não se consegue atingir níveis normais de PRL com a dose máxima tolerável de AD ou quando não há redução tumoral em pelo menos 50%.[3,7]Para pacientes com intolerância ao AD oral, pode-se fazer uso da via vaginal, o que evita a primeira passagem hepática e assim permite uma dosagem terapêutica mais baixa.[2] Para os casos de falha do tratamento cirúrgico, indica-se radioterapia, na qual a normalização da PRL ocorre em um terço das pacientes.[7]

Na vigência de gravidez, recomenda-se a suspensão do tratamento com AD, exceto em pacientes com macroprolactinoma que engravidaram em terapia dopaminérgica e que não foram submetidas à cirurgia ou à radioterapia anteriormente; especialmente se o tumor for invasivo ou estiver adjacente ao quiasma óptico. Dá-se, nessa situação, preferência ao uso de bromocriptina devido ao maior número de estudos publicados. Não se indica a dosagem sérica de PRL nem a realização de RNM de rotina durante a gravidez, a menos se houver sinais de crescimento tumoral, nesse caso, opta-se pela realização da RNM sem gadolínio.[7]

Tabela 3. Diagnóstico e conduta.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baracat EC, da Motta ELA, Rossi AGZ, Soares Junior JM. Hiperprolactinemia, Ginecologia. UNIFESP. Manole. 2009; 377-84.

2. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia, J Hum ReprodSci 2013;6:168-75.

3. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Diagnóstico e tratamento da hiperprolactinemia. São Paulo: FEBRASGO; 2021 (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, n. 79/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

4. De Sá MFS. Síndrome hiperprolactinêmica: Galactorreia. In:Halbe HW. Tratado de Ginecologia. Roca, 2000;1639-51.

5. Di Filippo L, Doga M, Resmini E, et al. Hyperprolactinemia and bone. Pituitary 23, 2020: 314-21.

6. Bolanowski M, Halupczok J, Jawiarczyk-Przybylowska A. Pituitary disorders and osteoporosis, Int J Endocrinol. 2015;7.

7. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al.; EndocrineSociety.Diagnosisandtreatmentofhyperprolactinemia:anEndocrine Society clinical practice guideline. J ClinEndocrinolMetab. 2011; 96(2):273-88.

CAPÍTULO 22

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

Acilino Ferreira Ramos
Carla Larissa Monteiro Ramos Paz

Introdução

O sangramento uterino anormal (SUA) é um termo utilizado para descrever alterações do ciclo menstrual envolvendo frequência, duração e volume de fluxo, e ocorre na ausência de gravidez. Pode ser agudo ou crônico. SUA agudo é o sangramento excessivo que requer intervenções imediatas para evitar mais perda sanguínea e pode ocorrer isoladamente ou sobreposta ao SUA crônico. SUA crônico é definido como irregularidades no sangramento menstrual há pelo menos 6 meses.[1,2]

É uma das condições clínicas mais comum na Ginecologia, acometendo mulheres em idade reprodutiva, principalmente na menarca e na perimenopausa. Estima-se que aproximadamente 10% a 30% das mulheres apresentarão queixa de SUA durante a vida. Tem impacto negativo na qualidade de vida da mulher, afetando o bem-estar físico, emocional e social.[3]

Algumas complicações podem estar relacionadas ao sangramento uterino anormal crônico, como: anemia, infertilidade e câncer de endométrio. Por outro lado, o sangramento uterino anormal agudo pode resultar em anemia grave, hipotensão, choque e até mesmo morte, caso ocorra atraso no tratamento e nas medidas de suporte.[1]

A compreensão sólida do ciclo menstrual normal é essencial para avaliação e tratamento adequado das mulheres com irregularidades,[4] ressaltando que os parâmetros da menstruação são diferentes para cada mulher, e, por esse motivo, a definição de sangramento anormal deve ser uma avaliação individualizada.[5]

Etiologia

A falta de padronização da nomenclatura relacionada ao sangramento uterino anormal em mulheres não grávidas em idade fértil dificulta a investigação e o manejo do SUA. Por esse motivo, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), em 2011, estabeleceu o

sistema de classificação PALM-COEIN, que tem como objetivo simplificar e unificar a terminologia, auxiliando na classificação de mulheres com SUA, fornecendo informações confiáveis para pesquisas clínicas e científicas, bem como ajuda a selecionar o tratamento mais adequado para mulheres com diferentes padrões de sangramento menstrual.[6,7,8]

A sigla PALM representa as causas estruturais (pólipo, adenomiose, leiomioma e malignidade/hiperplasia). A segunda parte, COEIN, descreve as causas não estruturais (coagulopatias, disfunção ovulatória, doenças endometriais, iatrogênicas e não classificadas de outra forma).[1,5](figura 1)

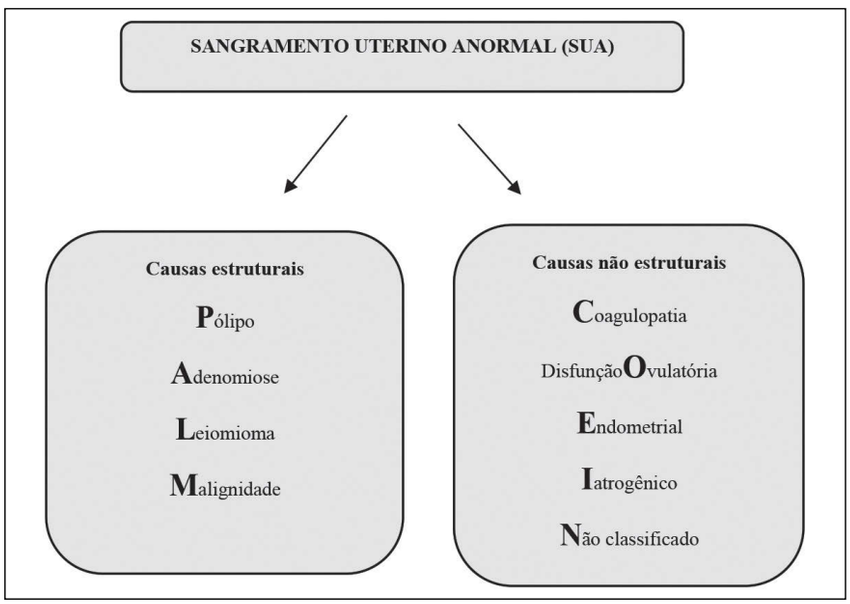


Figura 1. Classificação de PALM-COEIN para SUA da FIGO, 2011.

Do ponto de vista das causas estruturais, sabe-se que os **pólipos endometriais** são proliferações epiteliais do estroma e das glândulas endometriais. As pacientes em sua maioria são assintomáticas.[9] A prevalência ao longo da vida é de, aproximadamente, 8% a 35%, e sua incidência aumenta com a idade. Embora exista a possibilidade de evolução para malignidade, 95% dos pólipos sintomáticos são benignos, e o risco de malignidade é ainda menor nas mulheres na pré-menopausa.[10,11] Os fatores de risco associados ao desenvolvimento do pólipo são: obesidade, uso de tamoxifeno, pacientes na pós-menopausa em uso de terapia hormonal e pacientes portadores de síndrome de Lynch ou Cowden.[10]

A **adenomiose** é caracterizada pela presença de tecido endometrial ectópico no miométrio. Os sintomas relacionados a essa patologia podem variar, sendo os mais comuns: sangramento menstrual aumentado e dismenorreia,[12,13] embora até 30% das mulheres sejam assintomáticas.[10] Sua prevalência varia de 5% a 70%, essa discrepância reflete a inconsistência dos métodos e as definições de diagnóstico.[11,13]

Leiomiomas são tumores monoclonais benignos do miométrio circundado por uma pseudocápsula e se classificam de acordo com sua localização em: subseroso, intramural e submucoso.[10] Podem ser encontrados em até 80% das mulheres, e sua sintomatologia pode variar de acordo com a localização, a queixa mais comum é o aumento da quantidade e duração do fluxo menstrual.[11]

O **câncer de endométrio** apresenta-se, na sua maioria, como sangramento uterino anormal.[11] O principal fator de risco está relacionado à exposição ao estrogênio sem oposição.[10] Apesar de sua incidência ser maior na pós-menopausa, o diagnóstico deve ser excluído, principalmente em mulheres com fatores de risco.[7]

Em se tratando das causas não estruturais, as **coagulopatias** estão presentes em aproximadamente 13% das mulheres com SUA.[9] A disfunção plaquetária e a doença de Von Willebrand são as coagulopatias mais comuns relacionadas ao sangramento uterino anormal.[11] Uma anamnese detalhada é capaz de identificar mulheres com risco aumentado para um distúrbio hemostático e assim determinar os testes laboratoriais para diagnóstico definitivo.[7] História clínica de hematomas, epistaxe e anemia, por exemplo, é comum em pacientes com coagulopatia.[14]

A **disfunção ovulatória** pode se manifestar como padrões de sangramento que vão desde uma amenorreia a fluxo variável em intervalos irregulares. É mais frequente a ocorrência de ciclos anovulatório nos extremos da vida reprodutiva, no período próximo à menarca e à perimenopausa,[10] isso é explicado pela imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano e pelo declínio da função ovariana, respectivamente.[10,15] Cerca de 95% das adolescentes saudáveis com SUA são diagnosticadas com disfunção ovulatória.[16]

Os **distúrbios primários do endométrio** geralmente ocorrem no contexto de ciclos ovulatórios e podem ser resultado de distúrbio de vasoconstricção, inflamação ou infecção. Não existem métodos de diagnóstico preciso, e por esse motivo, é considerado um diagnóstico de exclusão.[11,17]

A contracepção hormonal (oral, intramuscular, intrauterino ou subdérmico) é a causa mais comum de SUA **iatrogênico**.[11,17] Outras drogas relacionadas ao SUA incluem aquelas que interferem na função ou na síntese dos hormônios esteroides (tamoxifeno), anticoagulantes, antagonistas da dopamina (antidepressivos tricíclicos e alguns psicóticos).[11] A anticoagulação está relacionada ao SUA em 20% a 70% das pacientes.[18]

As causas de SUA **"não classificadas"** incluem: malformações arteriovenosas, hipertrofia miometrial, istmocele secundária a defeito na cicatriz da cesariana, pseudoaneurismas endometriais e endometrite crônica.[9,10,11,17] Esse grupo representa as causas de SUA com razão maldefinida para instabilidade do endométrio.[14]

Diagnóstico

As pacientes com quadro de SUA podem apresentar uma ou mais etiologias associadas, por esse motivo, devem ser submetidas a uma investigação mais cuidadosa e abrangente.[6] A abordagem completa possibilitará a exclusão de patologias graves (carcinoma de endométrio ou hiperplasia complexa com atipia) e a identificação da causa do sangramento para que o tratamento mais adequado seja iniciado.[19]

Anamnese

Após exclusão de gravidez, a paciente iniciará a investigação através de uma anamnese detalhada que inclui:[1,11]

- Descrição do padrão do sangramento menstrual (frequência, volume, regularidade e duração do fluxo). Na prática clínica, a avaliação quantitativa do fluxo menstrual pode ser desafiadora, porém uma forma de estimar é através da avaliação da presença de coágulos e da quantidade e frequência das trocas de absorventes;

- Presença de sangramento intermenstrual ou pós-coito (pode indicar presença de cervicite, ectopia cervical ou câncer cervical);

- História obstétrica (número de gestações e tipo de parto);

- Desejo reprodutivo (método contraceptivo atual);

- Histórico de DSTs;

- Sintomas associados: leucorreia, dor, perda de peso, sintomas de anemia (fadiga, cansaço, dispneia) e queixa de alteração relacionada ao intestino ou bexiga);

- História ou sintomas de distúrbio de hemostasia (sangramento menstrual intenso desde a menarca, hematomas, epistaxe, sangramento excessivo em procedimento cirúrgico ou odontológico, hemorragia pós-parto);

- História ou sintoma de distúrbios endócrinos;

- Medicamentos de uso atual;

- Antecedentes familiares de distúrbios endócrinos, coagulopatia ou malignidade;

- Tabagismo, álcool, uso de drogas, ocupação e o impacto dos sintomas em sua qualidade de vida;

- Antecedentes cirúrgicos.

Exame físico

O exame físico é realizado com o foco na identificação de patologias subjacentes. A presença de petéquias, equimose ou hematomas sugerem um distúrbio de coagulação, entretanto a ausência deles não descarta o diagnóstico. O exame físico geral exclui algumas doenças sistêmicas, como: doenças da tireoide (nódulo ou bócio), hiperandrogenismo (hirsutismo e acne), síndrome de Cushing (fácies em lua cheia, estrias e distribuição anormal de gordura corporal).[1,5,20]

O exame físico identifica também sinais de anemia (palidez cutânea-mucosa), hiperprolactinemia (galactorreia), peso excessivo. A avaliação abdominal/pélvica identifica lesões tumorais, deve ser também avaliado tamanho e contorno uterino através do exame bimanual. O exame especular exclui etiologias cervicais e vaginais de sangramento.[1,5,20] Durante o exame ginecológico, a uretra, períneo e ânus não podem ser esquecidos, pois o sangramento pode ter origem nesses locais. O rastreamento do câncer de colo deve ser realizado caso o exame não esteja atualizado.[11]

Exames complementares

No SUA agudo ou crônico, a avaliação laboratorial inicial baseia-se em teste urinário ou betaHCG sérico para exclusão de uma gravidez. A presença de anemia e trombocitopenia através de um hemograma completo também faz parte da propedêutica inicial. A função tireoidiana deve ser solicitada para as pacientes que apresentam algum sinal ou sintoma de doença tireoidiana ou

aquelas que em uma investigação inicial não diagnosticou a causa do sangramento. Outros exames laboratoriais incluem função hepática, ferro sérico e capacidade total de ligação do ferro, e dosagem dos níveis de ferritina.[21]

Os testes hormonais, como prolactina, andrógenos e estrogênio, serão indicados quando exame físico e história clínica mostram alguma disfunção hormonal específica. Quando existe a suspeita de algum distúrbio na hemostasia, a contagem de plaquetas, TAP, TTpa podem ser solicitados como triagem inicial, embora seus valores possam estar normais na doença de Von Willebrand, por exemplo. Nesses casos, pode ser necessária a avaliação do hematologista para testes mais específicos para diagnóstico do distúrbio da coagulação.[11] A infecção também pode ser causa de SUA, por esse motivo, as doenças sexualmente transmissíveis também deverão ser rastreadas.[21]

A ultrassonografia transvaginal é o exame de imagem considerado de primeira linha para a maioria das pacientes, embora a histerossonografia seja melhor na detecção de lesões intracavitárias.[11] Possui sensibilidade e especificidade para detecção de pólipo endometrial de 91% e 90%, respectivamente, enquanto a histerossonografia é de 95% e 92%, e a histeroscopia diagnóstica de 90% e 93%. A vantagem da histeroscopia diagnóstica é a possibilidade de visualização direta da cavidade para biópsia e polipectomia.[17]

A ressonância magnética fornece imagens detalhadas para um planejamento cirúrgico adequado, porém é cara e não é a primeira escolha de exame para pacientes com SUA.[1]

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), em 2012, reconheceu o importante papel da amostra endometrial na detecção de carcinoma de endométrio ou de lesões pré-malignas.[19] Dessa forma, recomenda que todas as mulheres com SUA, acima de 45 anos ou com menos de 45 anos, porém que tenham fatores de risco adicionais (obesidade, SOP, SUA persistente ou falha do tratamento, terapia com tamoxifeno e síndrome de Lynch ou Cowden), deverão ser submetidas à biópsia de endométrio.[11,17,20,21]

As evidências mostram que o risco de hiperplasia endometrial e carcinoma é baixo antes dos 45 anos de idade e aumenta com o avanço da idade. Em mulheres entre 45 e 54 anos, a incidência é de 16,3%, e nas mulheres na faixa etária entre 35 e 44 anos, é de 5,4%.[20] A biópsia da lesão difusa ou focal pode ser realizada por *pipelle*, cureta de Novak, curetagem ou por histeroscopia diagnóstica. A curetagem, amostra por *pipelle* e Novak são realizadas às cegas, assim poderão perder lesões focais. O exame padrão ouro para lesões focais é a biópsia dirigida por histeroscopia diagnóstica, com sensibilidade de 94,4% e especificidade de 99,6%.[11,22,23,24,25]

Tratamento

O tratamento mais adequado para sangramento uterino anormal depende de vários fatores, são eles: etiologia e gravidade do sangramento, aceitação e adesão da paciente ao tratamento, presença de comorbidades ou fatores de risco e desejo de preservar a fertilidade.[16,21] O tratamento tem como objetivo diminuir o sangramento, reestabelecer o fluxo menstrual regular e cíclico, e, assim, melhorar a qualidade de vida da paciente e reduzir a morbidade.[16,24]

O manejo do SUA, inicialmente, consiste no uso de terapia medicamentosa ou dispositivo intrauterino com levonorgestrel, enquanto o procedimento cirúrgico deve ser reservado para as pacientes sem desejo de gestação futura ou na falha do tratamento medicamentoso.[3]

Tratamento das causas estruturais de SUA

Os pólipos podem ser removidos cirurgicamente através da polipectomia por histeroscopia e tem como objetivo tratar os sintomas associados ao pólipo, como o sangramento e a infertilidade, bem como obter amostra para histopatológico. Sabe-se que os pólipos podem ser encontrados acidentalmente em 5% a 15% das mulheres, a maioria é benigno ou pode ter regressão espontânea, por esses motivos, a indicação de procedimento cirúrgico para pólipos é questionável. Portanto, a polipectomia estaria indicada para pacientes com sangramento pós-menopausa (6% podem apresentar hiperplasia com atipia ou câncer), para pólipos sintomáticos e em pacientes assintomáticas com pólipos maiores que 1,5 cm.[17,26]

A histerectomia é considerada o tratamento definitivo da adenomiose, porém, para aquelas pacientes com desejo reprodutivo, o tratamento medicamentoso deve ser uma alternativa para controle dos sintomas (dismenorreia e SUA).[13] Os anti-inflamatórios e os anticoncepcionais orais combinados são considerados tratamento de primeira linha para as pacientes sintomáticas. O dispositivo intrauterino com levonorgestrel é também uma excelente opção de tratamento para adenomiose, associado a taxas de satisfação em torno de 72%, oferece bom controle dos sintomas, redução do volume uterino e possibilidade de uma gestação futura.[27]

Os leiomiomas assintomáticos geralmente não necessitam de tratamento, exceto quando associados ao tratamento para infertilidade.[17] O tratamento medicamentoso tem como objetivo a redução do sangramento causado pelos miomas.[28] As opções terapêuticas são as mesmas utilizadas para o tratamento do SUA por causas não estruturais.[25]

O tratamento cirúrgico do leiomioma é recomendado para aquelas pacientes com falha do tratamento clínico. A abordagem cirúrgica mais adequada dependerá do número, localização e tamanho dos miomas, e do desejo de gestação futura.[25] A miomectomia envolve a remoção apenas dos miomas, preservando o útero, resultando em uma redução temporária do volume uterino e melhora dos sintomas em até 80% das mulheres.[28] Para os miomas intramurais, a miomectomia pode ser realizada por via laparotômica ou laparoscópica, dependendo da localização e da experiência do cirurgião.[24] Os miomas submucosos estão mais associados ao SUA, e quando sua maior porção está intracavitária, a abordagem cirúrgica preferencial é a histeroscópica.[17,24,25]

O análogo de GnRH pode ser adjuvante no tratamento pré-operatório de miomas volumosos, pois reduz o volume do leiomioma (35% a 65% de redução nos 3 primeiros meses de tratamento), resulta em amenorreia, auxiliando na correção da anemia e reduz a perda sanguínea no intraoperatório.[17,28] A embolização de artérias uterinas também é uma opção de tratamento em pacientes que desejam preservar a fertilidade, apresentando bons resultados na redução do sangramento e do tamanho do mioma.[24]

Assim como na adenomiose, o tratamento definitivo é a histerectomia (via abdominal, vaginal ou laparoscópica), devendo ser reservada para aquelas pacientes que apresentam falha

ou impossibilidade do tratamento cirúrgico conservador e que não desejam preservar o útero. As vias vaginal e laparoscópica são as mais recomendadas, pois estão associadas a um menor tempo de internação, recuperação mais rápida e maior satisfação das pacientes.[28]

A hiperplasia endometrial sem atipia pode ser tratada com progestágenos orais ou dispositivo intrauterino com levonorgestrel, seguido de acompanhamento rigoroso desse endométrio. Na hiperplasia com atipia ou malignidade diagnosticadas, a melhor abordagem é a histerectomia.[17,19] Essas alterações malignas e pré-malignas serão melhor abordadas em um capítulo específico.

Tratamento das causas não estruturais de SUA

O manejo farmacológico é considerado de primeira linha no SUA.[22] As opções para tratamento medicamentoso são divididas em duas categorias: hormonais e não hormonais. As pacientes devem ser avaliadas de forma cuidadosa quanto aos critérios de elegibilidade para o uso da terapia hormonal.[21] O tratamento hormonal inclui o estrogênio e progestagênio combinados; progestagênio oral cíclico ou contínuo; progestagênio injetável; sistema uterino liberador de levonorgestrel e o tratamento não hormonal inclui os anti-inflamatórios; antifibrinolíticos[25] (quadro 1). Os procedimentos cirúrgicos, no SUA não estrutural, são indicados na falha do tratamento clínico, são eles: ablação endometrial e a histerectomia.[24]

O tratamento das pacientes com alguma condição clínica associada ao SUA, como hipotireoidismo, deve ser iniciado antes mesmo do uso das opções terapêuticas citadas.[22] As evidências mostram que cerca de 25% das pacientes com SUA apresentam anemia[29] e que o seu diagnóstico e tratamento eficaz melhoram a qualidade de vida destas mulheres[30], logo recomenda-se o tratamento da anemia associado ao controle do sangramento uterino anormal.[22]

Anticoncepcionais orais combinados (estrogênio + progestagênio)

Os contraceptivos orais combinados apresentam diversos benefícios: regula e reduz o sangramento por tornar o endométrio mais delgado, e inibe a ovulação resultando no efeito contraceptivo. Recentemente, o uso do anel vaginal contendo estrogênio e progestagênio mostrou ter benefícios semelhantes aos ACO, mas com menor exposição hormonal sistêmica.[31] O ACO é uma opção terapêutica para a maioria das causas de SUA não estrutural e reduz o sangramento menstrual em 35% a 72%.[25] É uma excelente opção para regular o sangramento das pacientes com SUA por disfunção ovulatória.[11]

Progestagênio oral

Os progestagênios atuam causando atrofia endometrial e possuem ação anti-inflamatória, entretanto seu mecanismo de ação na redução do sangramento ainda não é bem esclarecido. Podem ser utilizados pela maioria das pacientes, em especial para aquelas com alguma contraindicação ao uso de estrogênio. O uso contínuo pode resultar em sangramentos irregulares (escapes, *spotting*) devido à atrofia endometrial, o que pode ser um fator limitante ao seu uso.[24,25]

Progestagênio injetável

Os progestágenos injetáveis (acetato de medroxiprogesterona), além do efeito contraceptivo, também causam amenorreia em 50% das pacientes, embora um dos seus principais efeitos colaterais seja o sangramento irregular.[1,5] Alguns estudos mostraram que o uso do acetato de medroxiprogesterona de depósito resulta em taxas relativamente altas de amenorreia (até 90%) após a administração da quarta dose.[19]

Sistema uterino liberador de levonorgestrel

O SIU-LNG reduz o sangramento menstrual, pois suprime o crescimento endometrial através da liberação contínua de levonorgestrel 20 mcg/24h.[16] É considerado o tratamento mais eficaz em relação aos tratamentos orais e melhora a qualidade de vida da paciente.[1,11] Seu uso leva à redução de 71% a 96% do sangramento, com melhora significativa da qualidade de vida da paciente. O sangramento inesperado é o efeito colateral mais relacionado ao SIU-LNG, principalmente nos primeiros meses do uso. Quando os escapes ocorrem, o uso de anti-inflamatório é uma alternativa para auxiliar no tratamento.[25]

Uma das contraindicações ao uso do SIU-LNG é a presença de lesão intracavitária como leiomioma, pelo risco de expulsão. Estima-se que o índice de expulsão espontânea nos primeiros 3 anos é de 9,6%, e na presença de mioma, essa taxa sobe para 15,8%.[19]

Uma outra via de administração do progestagênio isolado é através do implante de etonogestrel, mas ainda não existem evidências suficientes para indicar seu uso no tratamento do SUA.[24,25]

Outras opções terapêuticas

O análogo do GnRH induz amenorreia em 90% pacientes. Essa é uma opção terapêutica, frequentemente utilizada como adjuvante no tratamento de leiomioma, com objetivo de reduzir o volume do mioma e reduzir a perda sanguínea no intraoperatório. Seu uso deve ser a curto prazo e é limitado a 6 meses antes da cirurgia, pois leva a um estado hipoestrogênico que pode ser significativo.[1,5] Caso haja a necessidade do tratamento a longo prazo, uma terapia de reposição hormonal *(add-back*) auxilia na redução dos efeitos colaterais e previne a osteoporose.[5,19]

A desmopressina é comumente utilizada no tratamento das pacientes com hemofilia, doença de von Willebrand leve e nos distúrbios plaquetários hereditários, contudo ainda não existem evidências suficientes ou conclusivas para sua recomendação no contexto de SUA associada à doença de von Willebrand.[32]

Anti-inflamatórios não hormonais

Os anti-inflamatórios (AINEs) reduzem a síntese de prostaglandinas[19] e são uma excelente opção para as pacientes que desejam engravidar, evitar os efeitos colaterais da terapia hormonal ou que tenham contraindicação ao uso do hormônio. Além disso, conferem também analgesia, auxiliando no controle da dismenorreia associada ao SUA.[5,25] Podem ser utilizados isoladamente ou em associação ao tratamento hormonal, durante o período menstrual. Estudos mostraram que o ácido mefenâmico leva a uma redução de 25% a 50% do sangramento menstrual. Seu

principal efeito colateral são sintomas gastrointestinais, logo não deve ser administrado em pacientes com história de úlcera péptica.[25] Não há evidências de diferença entre os anti-inflamatórios na redução do SUA.[19]

Antifibrinolíticos

A ação dos antifibrinolíticos, em especial o ácido tranexâmico (TXA), é baseada na redução da fibrinólise e assim reduz também a perda sanguínea quando administrada apenas no período menstrual. Essa redução pode ser de até 50% do volume do sangramento. É utilizado principalmente em mulheres com coagulopatia sistêmica, bem como naquelas com alguma contraindicação ao uso de terapia hormonal. Pacientes com história de tromboembolismo ou de insuficiência renal não são aptas para o tratamento com antifibrinolítico.[16,24,25,33] O ácido tranexâmico pode ser administrado em conjunto com os anti-inflamatórios no tratamento do SUA.[5] Os efeitos colaterais descritos são: sintomas gastrointestinais, cefaleia, náuseas e vômitos, e pode aumentar o risco de tromboembolismo[33].

Bryant-Smith*et al,* em sua meta-análise de 2018, mostraram que o uso do TXA reduziu o sangramento em 40% a 63% quando comparado ao placebo. Quando comparado ao uso de progestagênio, na fase lútea, também foi mais eficaz. Ao comparar o uso de TXA *versus* anti-inflamatório não hormonal, a redução da perda sanguínea foi de 86 ml para o grupo tratado com TXA e de 43 ml para aquelas que usaram o AINEs. Por outro lado, o ácido tranexâmico não foi superior ao uso de SIU-LNG, 85 % das pacientes usuárias do sistema intrauterino tiveram melhora do sangramento, enquanto 20% a 65% melhoraram com o TXA[34].

Pacientes com distúrbio da coagulação associado ao SUA respondem bem à terapia medicamentosa, mas devem também ter acompanhamento com o hematologista juntamente com o ginecologista. Nos distúrbios plaquetários, os anti-inflamatórios não devem ser administrados pelo seu efeito da agregação plaquetária.[1,21]

Quadro 1. Terapia medicamentosa para o sangramento uterino anormal.

Medicação	Regime	Eficácia	Efeitos colaterais
Contraceptivos orais combinados	Sangramento agudo Contraceptivos com etinilestradiol 30 mcg ou 35 mcg 1 cp./dia8/8 horas por 7 dias, seguido de 1 cp./dia por 3 semanas. Sangramento crônico: contraceptivos orais combinados, combinados transdérmicos ou anel vaginal combinado – todos com posologia de bula.	Alta	Náuseas Cefaleia Retenção hídrica Mastalgia
Progestagênio oral	Sangramento agudo Acetato de medroxiprogesterona 20 mg de 8/8 horas por 7 dias. Sangramento crônico Acetato de medroxiprogesterona oral (2,5 mg - 10 mg) ou acetatode noretisterona (2,5 mg - 5mg) ou acetato de megestrol (40 mg -320 mg) com posologia de bula ou progesterona micronizada (200mg - 400 mg), didrogesterona (10 mg). Sem disfunção ovulatória: 1 cp./dia do D5 ao D26 do ciclo ou contínuo. Com disfunção ovulatória: adequar dose/dia, uso por duas semanas a cada quatro semanas.	Alta	Aumento de peso Acne Edema Pele oleosa
Sistema intrauterino de levonorgestrel	Sangramento crônico Colocação do SIU-LNG a cada cinco anos, com liberação de 20 mcg/dia.	Alta	Spotting Expulsão Perfuração (1/1000 casos)
Acetato de medroxiprogesterona de depósito	Sangramento crônico 150 mg intramuscular injetados a cada 12 semanas.	Baixa / Moderada	Aumento de peso Acne Edema Pele oleosa Diminuição da densidade mineral óssea com o uso prolongado

Análogo ao GnRH	Sangramento crônico Acetato de leuprolida (3,75 mg mensal ou 11,25 mg trimestrais) intramuscular OU goserelina (3,6 mg mensal ou 10,8 mg trimestral)ou subcutâneo	Alta	Fogachos Ressecamento vaginal Osteoporose (> 6 meses de uso)
Anti-inflamatório não hormonal	Sangramento crônico Ibuprofeno 600 mg a 800 mg de 8/8 horas OU ácido mefenâmico 500 mg de 8/8 horas	Moderada	Sintomas gastrointestinais
Ácido tranexâmico	Sangramento crônico • Swedish Medical Products Agency (MPA): 1g - 1,5 g, 3 a 4 vezes ao dia, oralmente, por 3 a 4 dias (podendo ser aumentada para até 1g, 6 vezes ao dia). • European Medicines Agency (EMA): 1g, 3 vezes ao dia por 4 dias (podendo ser aumentada, mas respeitando-se a dose máxima de 4 g por dia). • US Food and Drug Administration (FDA): 1,3 g, 3 vezes ao dia, por até 5 dias, ou 10 mg/kg via intravenosa (com dose máxima de 600mg/dose, de 8/8 horas por 5 dias em casos de sangramento sem lesão estrutural.	Alta	Sintomas gastrointestinais

Fontes: Yela DA, Benetti-Pinto CL. Sangramento uterino anormal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2018. (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 42/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina); Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. Br Med Bull. 2017 Sep 1;123(1):103-114.

Ablação endometrial

A ablação endometrial é considerada para pacientes sem desejo reprodutivo, com falha do tratamento medicamentoso e que tiveram amostra endometrial benigna. As taxas de satisfação após ablação são 86% a 96% dependendo da técnica utilizada, enquanto a taxa de amenorreia é de 13% a 55%.[21] A idade da paciente é um indicador importante para o sucesso do tratamento. É uma alternativa menos invasiva que a histerectomia, entretanto está mais associada à refratariedade com necessidade de nova cirurgia dentro de 4 anos em até 38% das pacientes submetidas à ablação endometrial.[3,19]

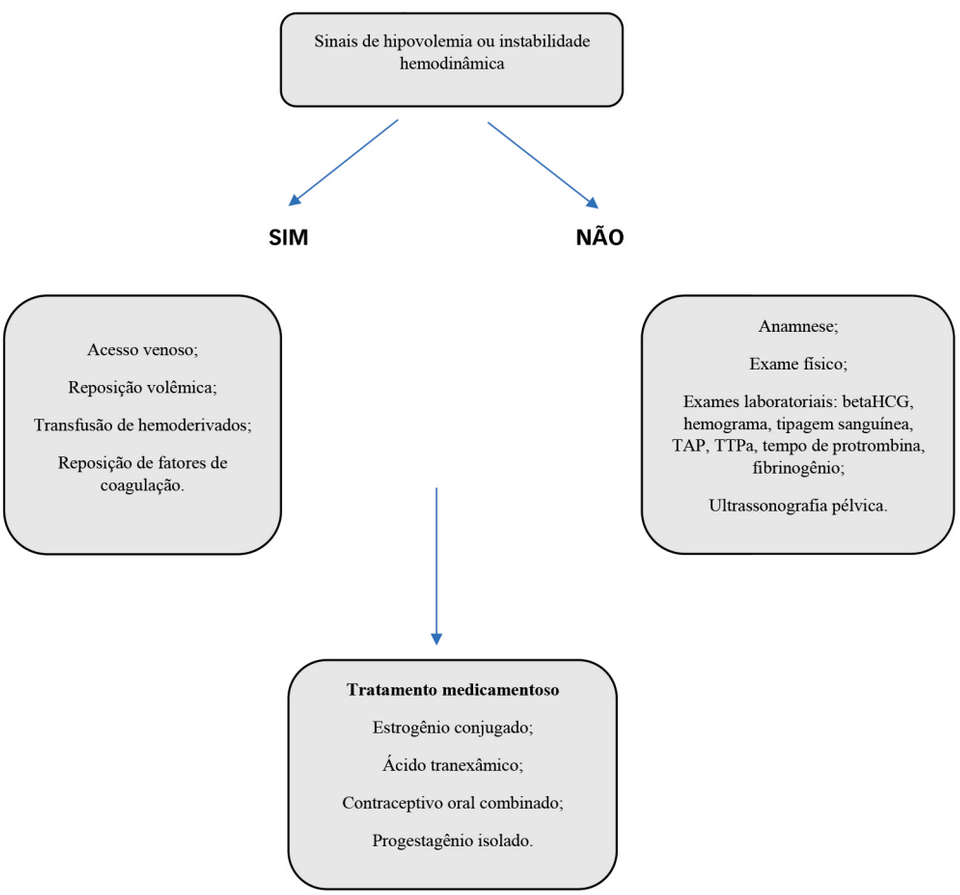
Histerectomia

A histerectomia é o tratamento definitivo para SUA, reservada para pacientes com persistência do sangramento por falha do tratamento medicamentoso e sem desejo reprodutivo. Pode

ser realizada por via abdominal, vaginal ou laparoscópica. As pacientes devem ser investigadas para excluir o diagnóstico de malignidade antes da histerectomia.[8,11,21] Apesar do alto nível de satisfação das pacientes submetidas à histerectomia, esse procedimento ainda está associado aos efeitos mais adversos e ao afastamento do trabalho quando comparado à ablação endometrial.[3,35]

Tratamento do sangramento uterino anormal agudo

Inicialmente, a paciente com sangramento agudo deve ser avaliada quanto aos sinais de hipovolemia e potencial instabilidade hemodinâmica. Caso a paciente apresente instabilidade hemodinâmica ou sinais de hipovolemia, deve-se garantir precocemente o acesso venoso para reposição volêmica, transfusão de hemoderivados e fatores de coagulação. Após estabilização, o próximo passo é a avaliação da etiologia mais provável.[1,2,17] O tratamento tem como objetivos controlar o sangramento atual, estabilização da paciente e redução da perda sanguínea nos próximos ciclos. O manejo será medicamentoso ou cirúrgico, a depender da estabilidade hemodinâmica da paciente, dos níveis de hemoglobina, da causa do sangramento e do desejo de manter a fertilidade.[1,25] (figura 2)



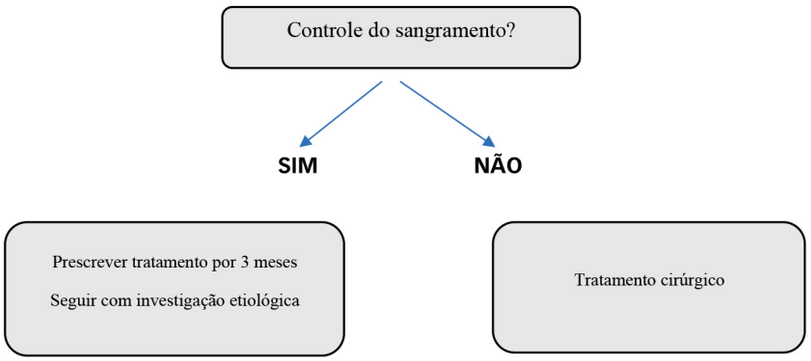


Figura 2. Fluxograma de atendimento à mulher com sangramento uterino anormal agudo.

A etiologia, assim como no SUA crônico, deve seguir o sistema de classificação PALM-COEIN. A determinação da causa mais provável do sangramento é essencial para escolha do tratamento mais eficaz, e o diagnóstico é obtido através de anamnese, exame físico, exames laboratoriais e de imagem.[2]

A anamnese é orientada pelo sistema de classificação PALM-COEIN, com foco nos detalhes do episódio do sangramento atual, sintomas relacionados, história menstrual, ginecológica e presença de comorbidades. O exame físico geral revela sinais de perda sanguínea aguda (hipotensão, taquicardia e palidez cutânea-mucosa). O exame pélvico (incluindo especular e bimanual) determina a origem do sangramento (colo ou parede vaginais), se o sangramento tem origem em outras áreas do trato genital, volume do sangramento e aumento do volume ou irregularidade uterina.[2]

Os exames laboratoriais solicitados incialmente são: betaHCG, hemograma completo e tipagem sanguínea. Cerca de 20% das pacientes com SUA podem ter um distúrbio de coagulação associado, por esse motivo, devem ser solicitados também TAP, TTPa, tempo de protrombina e fibrinogênio. A ultrassonografia pélvica deve ser realizada quando a paciente estiver estável e a critério do médico assistente na suspeita de causa estrutural.[2]

Os métodos hormonais são primeira linha no tratamento medicamentoso do sangramento uterino anormal. As opções hormonais incluem: estrogênio conjugado endovenoso, contraceptivo oral combinado e progestagênios orais isolados.[1,2,25] O ácido tranexâmico e os AINEs são alternativas não hormonais no SUA agudo e podem ser administrados em associação ao tratamento hormonal.[25]. O ácido tranexâmico é uma opção não hormonal para aquelas pacientes sem histórico de tromboembolismo ou doença vascular cerebral. O TXA reduz o sangramento em 30% a 55%[2,17]. Os anti-inflamatórios, além de reduzirem o sangramento, fornecem também alívio do desconforto pélvico.[25](quadro 2)

Quadro 2. Tratamento medicamentoso para sangramento uterino anormal agudo.

Medicação	Dose
Estrogênio conjugado	25 mg EV a cada 4-6 horas por 24h
Contraceptivo oral combinado (30 mcg a 35 mcg EE)	1 cp 3x/d até parar sangramento (pelo menos 2 dias) Após 1 cp/dia por 3 a 6 semanas
Contraceptivo oral combinado (30 mcg a 35 mcg EE)	1 cp a cada 6 horas até parar sangramento Após 1 cp a cada 8 horas por 2 a 7 dias Após 1 cp a cada 12 horas por 2 a 7 dias, seguido por 1 cp ao dia
Progestagênio oral isolado: Medroxiprogesterona	Medroxiprogesterona 60 a 120 mg/dia até parar sangramento (pelo menos 2 dias). Seguido por 20 mg a 40 mg/dia por 3 a 6 semanas
Progestagênio oral isolado: Medroxiprogesterona	Medroxiprogesterona 10 mg a cada 4 horas (máximo 80 mg) até parar sangramento Após a cada 6 horas por 4 dias Após a cada 8 horas por 3 dias Após a cada 12 horas por 2 dias por 2 semanas, então diariamente
Progestagênio oral isolado: Noretisterona	Noretisterona 5 mg a 15 mg/dia até parar o sangramento (pelo menos 2 dias). Seguido por 5 mg a 10 mg/dia por 3 a 6 semanas
Progestagênio oral isolado: Noretisterona	Noretisterona 5 mg -10 mg a cada 4 horas até parar o sangramento Após a cada 6 horas por 4 dias Após a cada 8 horas por 3 dias Após a cada 12 horas por 2 dias, seguido por 1 cp diariamente
Progestagênio oral isolado: Megestrol	Megestrol 80 mg a 160 mg/dia até parar o sangramento (pelo menos 2 dias) Após 40 a 80 mg/dia por 3 a 6 semanas
Ácido tranexâmico	Ácido tranexâmico EV 10mg/kg 8/8 horas ou Ácido tranexâmico oral 1,3g de 8/8h por 5 dias

Fontes: Yela DA, Benetti-Pinto CL. Sangramento uterino anormal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2018. (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 42/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina).

A necessidade do tratamento cirúrgico dependerá da gravidade do sangramento, da estabilidade clínica da paciente, da presença de alguma contraindicação à terapêutica medicamentosa, da presença de comorbidades, da falha da resposta da paciente ao tratamento medicamentoso e do desejo reprodutivo da paciente. As opções cirúrgicas incluem: curetagem, ablação endometrial, embolização da artéria uterina e histerectomia.[2] A sonda de Folley insuflada com 30 ml utilizada como balão de tamponamento mostrou ser uma boa alternativa no controle da perda sanguínea, apesar dos poucos estudos em relação ao seu uso na ginecologia.[1,25,36]

Após controle adequado do sangramento, a paciente deverá seguir com investigação da etiologia, mantendo o tratamento para controle do ciclo por 3 meses consectivos.[24]

Considerações Finais

Desse modo, diante do quadro clínico de um sangramento uterino anormal, deve-se lembrar dos seguintes pontos:

- A investigação da causa do SUA deve basear-se no sistema de classificação PALM-COEIN;
- A principal etiologia do sangramento uterino anormal em adolescentes é a disfunção ovulatória;
- A doença de von Willebrand é a principal coagulopatia associada ao SUA, por esse motivo, deve ser investigada quando houver suspeita clínica de distúrbio da coagulação;
- A ultrassonografia pélvica é o exame de imagem de primeira linha para diagnóstico de causa estruturais;
- Todas as pacientes com SUA acima de 45 anos ou abaixo de 45 anos com fatores de riscos devem ser submetidas à biópsia de endométrio;
- A histeroscopia diagnóstica com biópsia guiada é o exame padrão-ouro para investigar lesões focais;
- Tratamento preferencial para todas as etiologias de SUA é a medicamentosa, assim o tratamento cirúrgico fica reservado para pacientes com falha da terapêutica medicamentosa ou sem desejo de gestação futura;
- Na presença de alguma patologia clínica que possa resultar em sangramento uterino anormal, essa deve ser tratada primeiramente;
- No SUA agudo, a investigação da provável etiologia deve ocorrer após a estabilização da paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davis E, Sparzak PB. Abnormal Uterine Bleeding. 2021 Feb 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion n° 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Obstet Gynecol. 2013 Apr;121(4):891-896.

3. Santiago WS, Silva JBD, Pereira RM, Mascarenhas CDC. Abnormal uterine bleeding: hysterectomy versus resection. Rev Assoc Med Bras. 2020 Dec;66(12):1731-1735.

4. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jan;214(1):31-44.

5. Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. Br Med Bull. 2017 Sep 1;123(1):103-114.

6. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Apr;113(1):3-13.

7. Madhra M, Fraser IS, Munro MG, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding: advantages of formal classification to patients, clinicians and researchers. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014 Jul;93(7):619-625.

8. Singh K, Agarwal C, Pujani M, Raychaudhuri S, Sharma N, Chauhan V, Chawla R, Ahuja R, Singh M. A Clinicopathological Correlation of International Federation of Gynecology and Obstetrics's PALM-COEIN Classification of Abnormal Uterine Bleeding: Indian Scenario. J Midlife Health. 2019 Jul-Sep;10(3):147-152.

9. Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding. Biol Reprod. 2019 Dec 24;101(6):1155-1166.

10. Bacon JL. Abnormal Uterine Bleeding: Current Classification and Clinical Management. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017 Jun;44(2):179-193.

11. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. Am Fam Physician. 2019 Apr 1;99(7):435-443.

12. Gunther R, Walker C. Adenomyosis. 2020 Jun 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

13. Loring M, Chen TY, Isaacson KB. A Systematic Review of Adenomyosis: It Is Time to Reassess What We Thought We Knew about the Disease. J Minim Invasive Gynecol. 2021 Mar;28(3):644-655.

14. Deneris A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. J Midwifery Womens Health. 2016 May;61(3):376-9.

15. Elmaoğulları S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2018 Jul 31;10(3):191-197.

16. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Apr; 48:51-61.

17. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. Mayo Clin Proc. 2019 Feb;94(2):326-335.

18. Dickerson KE, Menon NM, Zia A. Abnormal Uterine Bleeding in Young Women with Blood Disorders. Pediatr Clin North Am. 2018 Jun;65(3):543-560.

19. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. Climacteric. 2017 Oct;20(5):414-420.

20. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am. 2019 Dec;46(4):595-605.

21. Oberman E, Rodriguez-Triana V. Abnormal Uterine Bleeding: Treatment Options. Clin Obstet Gynecol. 2018 Mar;61(1):72-75.

22. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. J Obstet Gynaecol Can. 2018 May;40(5):e391-e415.

23. Kaveh M, Sadegi K, Salarzaei M, Parooei F. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in evaluating the endometrial polyps in women with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2020 Sep;15(3):403-415.

24. Benetti-Pinto CL, Rosa-e-Silva ACJS, Yela DA, Júnior JMS. Sangramento uterino anormal.São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2017. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. n. 7, 2017.)

25. Yela DA, Benetti-Pinto CL. Sangramento uterino anormal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2018. (Protocolo FEBRASGO – Ginecologia, nº 42/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina)

26. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Apr; 40:89-104.

27. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A) -Pathogenesis, diagnosis, and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Apr; 40:68-81.

28. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Apr;149(1):3-9.

29. Munro MG; FIGO Committee on Menstrual Disorders. Abnormal uterine bleeding: A well-travelled path to iron deficiency and anemia. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Sep;150(3):275-277.

30. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. Adv Ther. 2021 Jan;38(1):201-225.

31. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 11;2(2):CD000154.

32. Thomas W, Downes K, Desborough MJR. Bleeding of unknown cause and unclassified bleeding disorders; diagnosis, pathophysiology and management. Haemophilia. 2020 Nov;26(6):946-957.

33. Sriprasert I, Pakrashi T, Kimble T, Archer DF. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management. Contracept Reprod Med. 2017 Jul 24; 2:20.

34. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 15;4(4):CD000249.

35. Kaunitz AM. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Age Women. JAMA. 2019 Jun 4;321(21):2126-2127.

36. James AH. Heavy menstrual bleeding: work-up and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):236-242.

CAPÍTULO 23

TERAPÊUTICA ANDROGÊNICA EM MULHERES

Andrea Cronemberger Rufino
Alberto Pereira Madeiro

1. INTRODUÇÃO

Os androgênios desempenham papel importante na função sexual feminina, notadamente na regulação da libido e da excitação sexual. Sabe-se, no entanto, que há presença de receptores de androgênios em tecidos diferentes, como mamas, ossos e cérebro, sugerindo que essa classe de hormônios possa ter papel relevante em condições como o câncer de mama, osteoporose e declínio cognitivo.[1] Além disso, são bem conhecidos os efeitos dos androgênios sobre a massa muscular, disposição de gordura corporal e humor.[2] Esses dados atestam a importância dos androgênios em vários domínios fisiológicos e condições de saúde das mulheres.

Os principais androgênios circulantes na mulher, em ordem crescente de potência, são a deidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deidroepiandrosterona (s-DHEA), androstenediona e testosterona.[3] Antes da menopausa, os androgênios são produzidos nos ovários e na suprarrenal, pois ambos contribuem com cerca de 50% dos níveis séricos de testosterona e androstenediona.[4] Por sua vez, 90% - 95% da concentração de s-DHEA é de origem suprarrenal.[5] Os níveis começam a declinar entre 30 e 40 anos, com diminuição de cerca de 25% da testosterona e 36% da DHEA.[6] Após a menopausa, a síntese de testosterona ocorre principalmente a partir da conversão da androstenediona e da DHEA (secretadas pelas suprarrenais) nos tecidos periféricos. Evidências consistentes mostram que mulheres de 70 a 80 anos apresentam níveis circulantes de testosterona semelhantes às mulheres na pré-menopausa, porém com concentrações mais elevadas entre as mais velhas.[3,6] Apesar desse fato, ainda não se sabe se esse nível de testosterona endógena mais alto se associa a uma probabilidade menor de doenças específicas em mulheres idosas.[4,6]

A maior parte (66%) da testosterona circula no sangue ligada à globulina específica transportadora de esteroides sexuais (SHBG), mas também ligada à albumina (33%) e sob a forma livre (1%), sendo essas últimas consideradas biologicamente ativas.[1,7] Sintetizada no fígado e tendo

grande afinidade aos estrogênios e aos androgênios, a SHBG ajuda a controlar o nível sérico da testosterona. Dessa forma, mudanças nos níveis da SHBG podem modular a oferta dos esteroides aos tecidos. Condições como hipertireoidismo, gravidez e terapia com estrogênio elevam a SHBG, aumentam a fração hormonal ligada à proteína e, assim, diminuem sua forma livre. De forma diversa, insulina e uso de glicocorticoides diminuem a SHBG, elevando sua fração livre.[8]

A ação dos androgênios nos tecidos é mediada pelo receptor de androgênio, membro de uma família de proteínas nucleares sintetizadas pelo cromossomo X.[9] Esse tipo de receptor é encontrado em vários tecidos femininos, principalmente músculos, osso, cérebro, clitóris e vagina.[3] Nos tecidos-alvo, a 5-α-redutase converte a testosterona em diidrotestosterona (DHT) que, por sua alta afinidade ao receptor de androgênio, é cerca de 30 vezes mais potente.[3,4] Há dados demonstrando que, além de adequada disponibilidade de androgênios bioativos ou livres, o efeito hormonal depende diretamente da sensibilidade do receptor de androgênio. Nesse sentido, variações no número de polimorfismos de repetição dos nucleotídeos citosina-adenina-guanina (CAG) no gene do receptor podem modular a sensibilidade e capacidade funcional do receptor.[10] Repetições mais curtas do polimorfismo se associam a maior efeito androgênico, tanto em homens como mulheres.[11,12] De forma contrária, repetições mais longas se relacionam ao hipogonadismo e à infertilidade masculina.[13]

2. EFEITOS DOS ANDROGÊNIOS ENDÓGENOS NA SAÚDE DA MULHER

Tanto níveis séricos altos de testosterona como baixos podem repercutir negativamente sobre a saúde da mulher. Níveis elevados têm sido associados ao aumento do risco cardiovascular, elevação de triglicerídeos, resistência insulínica e maior risco de câncer de mama. Por sua vez, decréscimo dos níveis de testosterona poderia determinar piora da função sexual e depressão. Assim, quando em níveis endógenos adequados, os androgênios apresentam diversos papéis nas funções metabólicas, sexuais e psicológicas das mulheres.

2.1 SÍNDROME DA INSUFICIÊNCIA ANDROGÊNICA FEMININA

Em 2002, uma reunião de equipe de especialistas, conhecida como Consenso de Princeton, recomendou que a Síndrome da Insuficiência Androgênica Feminina (SIAF) fosse definida por um padrão de sintomas e sinais, associado à diminuição da testosterona sérica livre e níveis de estrogênios normais. Entre os sintomas, havia destaque para a diminuição da libido e do desejo responsivo, depressão, piora da sensação de bem-estar e fadiga persistente. No grupo dos sinais, deveriam ser avaliados a perda da densidade mineral óssea, diminuição da força e da massa muscular, redistribuição adiposa, redução dos pelos pubianos e mudança na memória e cognição. As causas da deficiência androgênica seriam decorrentes tanto do envelhecimento, como também do hipopituitarismo, da ooforectomia bilateral e da insuficiência suprarrenal.[14]

Apesar de serem bem conhecidas as consequências da deficiência androgênica em homens, como osteopenia, mudanças na composição corporal e humor deprimido, há limitadas

evidências desse estado de deficiência nas mulheres.[15,16] Após a publicação desse documento, muitas críticas foram adicionadas, questionando inclusive a existência de tal entidade.[1,16,17] Pelo menos cinco pontos são alvo de controvérsia científica sobre a SIAF: 1. existem parâmetros insuficientes sobre quais seriam os níveis normais de testosterona total e testosterona livre durante todo o ciclo de vida das mulheres; 2. ainda não existem testes confiáveis e reprodutíveis para mensuração da testosterona total e da testosterona livre; 3. os critérios para definição da SIAM são pouco definidos; 4. a correlação entre níveis de testosterona no plasma e disfunções sexuais é frágil; 5. ainda há ausência de dados sobre segurança para oferta de testosterona em longo prazo.[18,19]

Há ainda um acirrado debate sobre o melhor método para avaliar os níveis de androgênios femininos, principalmente no que se refere à testosterona livre.[2,8,15-19] Os métodos atualmente existentes foram projetados para estimar a testosterona em níveis muito mais elevados, como no caso dos homens e, como se sabe, os níveis femininos são cerca de 1/10 dos masculinos.[2,8] O método padrão-ouro para a estimativa da testosterona livre é a diálise em equilíbrio, porém é caro e demorado, sendo impraticável para a rotina laboratorial. Como alternativas, pode ser realizada a dosagem da testosterona ligada à SHBG ou o cálculo do índice de testosterona livre (testosterona total/SHBGx100).[7,8] Apesar das limitações, a recomendação atual seria para avaliar a testosterona total como melhor medida disponível, em vez de mensurar a testosterona livre ou o índice de testosterona livre.[18,19] Uma vez que os métodos diretos não são confiáveis, a testosterona total pode ser medida com boa acurácia e reprodutibilidade por meio da cromatografia líquida/gasosa e espectrometria de massa em tandem.[18,19]

2.2 OSSO E METABOLISMO LIPÍDICO

Os androgênios desempenham papel significativo na manutenção da densidade mineral óssea (DMO) de mulheres, especialmente na puberdade.[2] Há evidências de receptores de androgênios em osteócitos, osteoclastos e osteoblastos, sendo mais abundantes nesses últimos.[20] O risco de fratura do colo do fêmur parece ser mais elevado entre mulheres na pós-menopausa com níveis mais baixos de testosterona livre e mais altos de SHBG,[21] apesar de os estudos não serem concordantes.[22,23] Também existem dados mostrando que mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos apresentam DMO mais elevada que os controles, sugerindo possível papel da aromatização dos androgênios no tecido adiposo, da hiperinsulinemia ou, ainda, da elevação da SHBG (com maior quantidade de testosterona livre).[24]

Há uma clássica associação entre altos níveis endógenos de androgênio e perfil lipídico desfavorável em mulheres.[1,2] Tanto a testosterona total como a livre apresentam correlação positiva com colesterol-total, colesterol-LDL e triglicerídeos, mas a correlação é negativa com o colesterol-HDL[25]. Entretanto, no que diz respeito à morbimortalidade por doença cardiovascular, os estudos mostram resultados discrepantes, com desfechos positivos,[26] negativos[27] ou sem associação.[28] Acredita-se que esses dados divergentes sejam influenciados pelo desenho do estudo, pela faixa etária das mulheres avaliadas, pelos métodos empregados na mensuração dos androgênios e, ainda, pela forma de avaliação do desfecho cardiovascular.[25] Tendo isso em

vista, não existe clareza se a testosterona sérica bioativa (livre ou ligada à albumina) pode ser considerada como fator de risco para doença cardiovascular.[2,28]

2.3 COGNIÇÃO E MEMÓRIA

Dados de pesquisa básica sugerem que a testosterona pode ter efeito neuroprotetor tanto em homens como mulheres.[29] Primeiro, os receptores de androgênios são concentrados no hipocampo, uma área cerebral crítica para o aprendizado e memória.[30] Depois, sabe-se que a testosterona regula o acúmulo da proteína beta-amiloide e a hiperfosforilação da proteína Tau, envolvidas na fisiopatologia da doença de Alzheimer.[29] Estudos observacionais evidenciam que níveis adequados de testosterona endógena (livre e total) são associados positivamente com melhor performance cognitiva (fluência verbal e memória) em mulheres na pós-menopausa.[31,32] Apesar desses indícios, e mesmo levando em consideração que ensaios clínicos mostram melhora cognitiva com oferta exógena de testosterona, há inconsistência na associação entre declínio cognitivo em mulheres em idade avançada e androgênios endógenos, seja pela já mencionada dificuldade em mensurar clinicamente os esteroides ou pelo curto tempo de acompanhamento e pequeno número das participantes nos estudos clínicos.[29,32]

2.4 CÂNCER DE MAMA

Desde que surgiram evidências de que a testosterona pode estimular a proliferação de células mamárias, o papel dos androgênios no surgimento do câncer de mama tem sido alvo de intensa investigação. Pelo menos dois mecanismos de ação são aventados para a ação dos androgênios sobre a mama: 1. transformação da testosterona em estradiol pela ação da aromatase, resultando em maior produção de estrogênio local; 2. estímulo direto do receptor de androgênio.[33] Em mulheres na pós-menopausa, o risco de câncer de mama é mais elevado quanto maior o nível de testosterona endógena, tendo inclusive associação com tumores receptores de estrogênio e progestogênio positivos.[34] Mulheres com níveis hormonais nos 20% superiores (quintil mais alto) da distribuição teriam entre 2 a 3 vezes mais chance de desenvolver câncer de mama.[35]

Nas últimas 2 décadas, o receptor de androgênio tem merecido muita atenção na patogênese do câncer de mama. Tendo em vista que 70% a 90% dos casos de câncer de mama superexpressam o receptor de androgênio, ele tem sido considerado como potencial fator preditivo e/ou prognóstico, além de possível terapia-alvo.[36] Pesquisas adicionais ainda objetivam estabelecer o método apropriado para detecção desse receptor (imuno-histoquímica é o mais empregado) e seu ponto de corte ideal.[37] A expressão do receptor de androgênio varia a depender do subtipo de câncer de mama, sendo encontrado em 70% a 95% dos casos com receptor de estrogênio positivo e em 10% a 53% dos triplo-negativos.[36,37] Sabe-se que tumores com receptores de androgênio positivos estão associados com maior sobrevida livre de doença em geral.[36] Esses dados reativaram o interesse em testar os moduladores seletivos dos receptores de androgênios no câncer de mama, notadamente nos casos triplo-negativos metastáticos.[38]

3. ANDROGÊNIOS E FUNÇÃO SEXUAL FEMININA

O papel dos esteroides sexuais atuando como neuromoduladores nos circuitos excitatórios e inibitórios da função sexual feminina está bem estabelecido.[39-41] A testosterona atua em vias excitatórias dopaminérgicas, estimulando a motivação sexual e dificultando a ação inibitória da serotonina, dos opioides e da prolactina.[42] A atuação da testosterona pode ocorrer por ação direta nos receptores androgênicos ou por sua conversão em estrogênio e consequente atuação nos receptores estrogênicos.[40] Nos genitais, a testosterona modula as vias excitatórias adrenérgicas e do óxido nítrico, aumentando a excitação genital e a lubrificação vaginal.[16,41] Há dados consistentes relacionando os níveis de andrógenos e a função sexual feminina, especialmente nos domínios do desejo e da excitação sexual.[16.] Ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo evidenciaram que a oferta de testosterona em doses fisiológicas para mulheres menopausadas resultou em melhora do desejo sexual, da excitação, do fluxo sanguíneo vaginal, da frequência dos orgasmos e da satisfação sexual.[16,43,44]

As evidências a respeito das recomendações para o uso de androgênios em mulheres foram atualizadas recentemente.[18,19] As indicações estão reduzidas ao diagnóstico da disfunção do desejo sexual hipoativo e da disfunção da excitação sexual baseados nos critérios diagnósticos da Classificação Internacional de Doenças – versão 11 (CID-11),[45] após criteriosa abordagem biopsicossocial.[18] Diante desses diagnósticos, há recomendações para o uso de testosterona transdérmica em doses equivalentes às concentrações fisiológicas de mulheres pré-menopausadas em mulheres na pós-menopausa associadas, ou não, à terapia estrogênica. Em ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, a testosterona mostrou benefícios em aumentar o desejo sexual, a excitação, o orgasmo, o prazer e o número de eventos sexuais satisfatórios. Também resultou na diminuição das distrações e das angústias sexuais.[18]

A mais recente diretriz para o uso de testosterona sistêmica na disfunção do desejo sexual hipoativo feminino ampliou a recomendação para mulheres na pré-menopausa tardia.[19] Ao mesmo tempo, essa diretriz reforça que a indicação não se aplica à disfunção do desejo sexual hipoativo relacionado a problemas de relacionamento e a comorbidades associadas à saúde mental. As evidências atuais indicam efeito benéfico moderado, com ausência de eventos adversos graves em uso de doses fisiológicas equivalentes a 300 mcg de testosterona transdérmica ou 1/10 da dose para homens, por período menor que 24 meses. A dosagem sérica de testosterona total e de SHBG devem ser solicitadas antes de iniciar a terapia, com finalidade de monitorizar níveis suprafisiológicos do uso da testosterona.[19]

O uso de testosterona por mulheres na pré e pós-menopausa para disfunção do desejo sexual hipoativo deve ser monitorado pela observação da resposta clínica de melhora da função sexual. Diante de ausência de melhora da função sexual após 6 meses de uso, a terapia deve ser descontinuada. Também é recomendado avaliar os níveis séricos de testosterona total a cada 6 meses para evitar níveis suprafisiológicos.[18,19] O uso de concentrações suprafisiológicas de testosterona, a adoção de vias de administração oral e injetável, e as formulações manipuladas foram contraindicadas.[18,19] Ao mesmo tempo, não há evidências que sustentem

o uso de testosterona em doses fisiológicas para melhorar o bem-estar, a cognição, o humor, a força muscular e o ganho de massa magra.[18]

As limitações para a prescrição da terapia androgênica estão relacionadas ao desconhecimento dos seus efeitos adversos em longo prazo e à ausência de formulações aprovadas e específicas para as mulheres em quase todos os países.[18,19] Além disso, não há evidências atuais de um valor de corte de qualquer androgênio sérico para o diagnóstico da disfunção do desejo sexual hipoativo, bem como para indicar o uso de testosterona ou predizer o resultado da terapia.[16,18,19] As indicações para a monitorização sérica de testosterona estão reduzidas à exclusão de síndromes hiperandrogênicas anteriores à prescrição e para evitar doses suprafisiológicas na terapia com testosterona, a fim de evitar efeitos adversos.[19]

4. EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA COM ANDROGÊNIOS NAS MULHERES

É bem conhecida a associação entre níveis séricos elevados de androgênios e sinais físicos de hiperandrogenismo, como acne, hirsutismo, aumento de oleosidade da pele e sinais de virilização (alopecia, clitoromegalia e mudança na tonalidade da voz).[46] Não é surpresa, portanto, que os efeitos adversos mais comuns em mulheres que recebam doses baixas de testosterona oral, parenteral ou transdérmica, sejam acne e hirsutismo (3%-8% dos casos).[18,46,47] Quando ocorrem, comumente são leves, relacionados à dose e à duração do tratamento e com regressão após suspensão.[18,47] Em mulheres na pós-menopausa, tratadas com doses fisiológicas de testosterona transdérmica, o relato de alopecia, clitoromegalia e mudança da voz é raro.[18,19] Além desses efeitos, a oferta exógena de androgênios em mulheres também pode ocasionar outros desfechos negativos como doença cardiovascular, câncer de mama e hiperplasia/neoplasia endometrial.[46,47]

Em termos de segurança cardiovascular, o tratamento com testosterona oral não altera a reatividade vascular ou parâmetros na coagulação, porém diminui colesterol-HDL e aumenta colesterol-LDL e triglicerídeos.[46,47] Com base nesses efeitos negativos, não há recomendação para o uso da testosterona por via oral, porém a via percutânea/injetável não mostra mudanças significativas nas lipoproteínas.[18,19] Os dados atualmente disponíveis ainda não evidenciaram aumento do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular nas mulheres usuárias de terapia com androgênios em estudos de curta duração (12-24 meses).[18,19,46,47] Mesmo em homens trans, com uso de doses suprafisiológicas, a associação com aumento da mortalidade cardiovascular não é significativa.[48] Apesar do exposto, as consequências em longo prazo (acima de 24 meses) da terapia androgênica ainda são desconhecidas.[18]

Por conta da aromatização da testosterona em tecidos-alvo, incluindo o endométrio[6], há especulação de risco mais elevado de hiperplasia e neoplasia endometrial em mulheres que utilizem algum regime terapêutico de androgênio.[46,47] Dados de um ensaio clínico de mulheres na pós-menopausa que usaram doses de 150 mcg e 300 mcg de testosterona transdérmica evidenciaram que o sangramento endometrial foi mais frequente no grupo com dose mais alta. Porém, mesmo nos casos de sangramento anormal, o achado histopatológico mais comum foi

a atrofia endometrial[44]. Em mulheres com útero, a recomendação seria adicionar progestogênio contínuo ou cíclico ao tratamento com estrogênio e androgênio.[46,47]

O tratamento com testosterona não aumenta a densidade mamária mamográfica.[18] Associado a isso, os resultados da terapia a curto prazo com testosterona transdérmica, com doses fisiológicas, não mostraram elevação do risco de câncer de mama.[18,19] Por outro lado, uma vez que mulheres com câncer de mama foram excluídas dos ensaios clínicos, não são conhecidos os efeitos dos androgênios sobre a evolução da neoplasia e, por isso, se recomenda cautela na prescrição de testosterona.[18,46] Em homens trans que não realizaram mastectomia, o risco de câncer de mama tem se mostrado mais baixo quando comparado com mulheres cis.[49]

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O declínio dos níveis séricos dos androgênios é um evento natural do envelhecimento feminino. Apesar da importância dos androgênios nas funções sexuais, metabólicas e psicológicas das mulheres, dados recentes refutam a existência de uma síndrome da insuficiência androgênica feminina. A avaliação dos níveis séricos de testosterona nas mulheres encontra limitações pela dificuldade dos métodos existentes em estimar a testosterona em níveis equivalentes a 1/10 dos masculinos. Assim, não há recomendações para a dosagem dos níveis de androgênios com a finalidade de diagnosticar a deficiência androgênica feminina e muito menos para avaliar a libido. Há evidências das ações dos androgênios endógenos na cognição, na memória, no metabolismo ósseo e lipídico, na proliferação do tecido mamário e na função sexual. No entanto, não há dados recentes que sustentem a recomendação do uso da terapia com testosterona ou DHEA para melhorar a cognição, o humor, a força muscular, o ganho de massa magra e o bem-estar geral.

Especialmente na função sexual, há evidências consistentes de que os androgênios melhoram o desejo e excitação sexual, a capacidade de resposta aos estímulos sexuais, a lubrificação vaginal, o orgasmo e a satisfação sexual. Diante desse impacto positivo, há interesse crescente na indicação dos androgênios, em especial da testosterona, para o tratamento da disfunção do desejo sexual hipoativo em mulheres na pré e pós-menopausa. Nesse sentido, recentes consensos mundiais recomendam o uso da testosterona para mulheres na pré-menopausa tardia e na pós-menopausa, com disfunção do desejo sexual hipoativo, diagnosticado após criteriosa abordagem biopsicossocial. Devem ser descartadas as disfunções sexuais causadas por conflitos de relacionamento e comorbidades associadas à saúde mental. A via de administração deve ser exclusivamente transdérmica, em dose de 300 mcg ou de 1/10 das formulações masculinas por um período máximo de até 24 meses.

As formulações em doses suprafisiológicas, manipuladas e usadas por via intramuscular, oral e *pellets* estão proscritas. A avaliação sérica de testosterona está indicada apenas no diagnóstico das síndromes hiperandrogênicas e durante a terapia com testosterona em mulheres na pré e pós-menopausa com disfunção do desejo sexual hipoativo, a fim de evitar doses suprafisiológicas. Devem ser solicitadas as dosagens de testosterona total e SHBG antes de iniciar

a terapia com testosterona para comparação com os controles a serem realizados a cada 6 meses. A dose prescrita deve ser ajustada para níveis fisiológicos comparados aos das mulheres pré-menopausadas para evitar efeitos adversos de doses suprafisiológicas (acne, hirsutismo, aumento de oleosidade da pele e sinais de virilização). A terapia deve ser descontinuada se não houver melhora da função sexual após 6 meses do uso. Não há evidências da segurança para uso da testosterona em longo prazo pelo desconhecimento dos efeitos adversos tardios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VeguntaS, Kling JM, Kapoor E. Androgen therapy in women. J Womens Health. 2020;29(1):29(1):57-64.

2. Yasui T, Matsui S, Tani A, Kunimi K, Yamamoto S, IraharaM. Androgen in postmenopausal women. J Med Invest. 2012;59(1-2):12-27.

3. Schiller L, Arlt W, Storbeck KH. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. Mol Cell Endocrinol. 2018:465:4-26.

4. Burger HG. Androgen production in women. FertilSteril. 2002;77(suppl. 4):S3-S5.

5. Walters KA, Allan CM, Handelsman DJ. Androgen actions and the ovary. Biol Reprod. 2008;78(3):380-9.

6. Simpson ER. Aromatization of androgens in women: current and findings. FertilSteril. 2002:77(suppl. 4):S6-S10.

7. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. Endocr Rev. 2017;38(4):302-24.

8. Laurent MR, Hammond GL, Blokland M, Jardí F, Antonio L, Dubois V, et al. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. Sci Rep. 2016;6:35539.

9. Simental JA, Sar M, Lane MV, French FS, Wilson EM. Transcriptional activationand nuclear targeting signals of the human androgen receptor.J Biol Chem. 1991;266(1):510-8.

10. Simmons ZL, Roney JR. Variation in CAG repeat length of theandrogen receptor gene predicts variables associated withintrasexual competitiveness in human males. HormBehav. 2011;60(3):306-12.

11. Wahlin-Jacobsen S, Flanagan JN, Pedersen AT, Kristensen E, Arver S, Giraldi A. Androgen receptor polymorphism and female sexual function and desire. J Sex Med. 2018;15(11):1537-46.

12. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length andlocation of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptorN-terminal domain affect transactivation function. NucleicAcids Res. 1994;22(15):3181-6.

13. Yong EL, Loy CJ, Sim KS. Androgen receptor gene and maleinfertility. Hum Reprod Update. 2003;9(1):1-7.

14. Bachmann GA, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis SR, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: The Princeton Consensus Statement on definition, classification, and assessment. FertilSteril. 2002;77(600):660-5.

15. Rivera-Woll LM, Papalia M, Davis SR, Burger HG. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. Hum Reprod Update. 2004;10(5):421-32.

16. Davis SR, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Santoro N. Androgens and female sexual function and dysfunction – findings from the Fourth International Consultation of Sexual Medicine. J Sex Med. 2016;13(2):168-78.

17. Davison SL, Davis SR. Androgens in women. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003;86(2-5):363-6.

18. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. J Sex Med. 2019;16(9):1331-7.

19. Parish SJ, Simon JA, Davis SR, Giraldi A, Goldstein I, Goldstein SW, et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. J Sex Med. 2021;18(5):849-67.

20. Clarke BL, Khosla S. Androgens and bone. Steroids. 2009;74(3):296-305.

21. Rariy CM, Ratcliffe SJ, Weistein R, Bhasin S, Blackman MR, Cauley JA, et al. Higher serum free testosterone concentration in older women is associated with great bone mineral density, lean body mass, and total fat mass: the cardiovascular study. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4): 989-96.

22. Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shimokata H. Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women.GeriatrGerontol Int. 2015;15(3):326-33.

23. Jackson RD, Donepudi S, Mysiw WJ. Epidemiology of fracture risk in the Women's Health Initiative. CurrOsteoporos Rep. 2008;6(4):155-61.

24. Zborowski JV, Cauley JA, Talbott EO, Guzick DS, Winters SJ. Bone mineral density, androgens, and the polycystic ovary: the complex and controversial issue of androgenic influence in female bone.J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(10):3496-506.

25. Moreau KL, Babcock MC, Hildreth KL. Sex differences in vascular aging in response to testosterone. Biol Sex Differ. 2020;11(1):18.

26. Zhao D, Guallar E, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE, et al. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women. J Am Coll Cardiol. 2018;71(22):2555-66.

27. Sievers C, Klotsche J, Pieper L, Schneider HJ, März W, Wittchen HU, et al. Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. Eur J Endocrinol. 2010;163(4):699-708.

28. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(1):69-78.

29. Koyama AK, Tworoger SS, Eliassen AH, Okeleke OI, Weisskopf MG, Rosner B, et al. Endogenous sex hormones and cognitive function in older women. Alzheimers Dement. 2016;12(7):758-65.

30. Beyenburg S, Watzka M, Clusmann H, Blümcke I, Bidlingmaier F, Elger CE, et al.
Androgen receptor mRNA expression in the human hippocampus. Neurosci Lett. 2000; 294(1):25-8.

31. Ryan J, Stanczik FZ, Dennerstein L, Mack WJ, Clark MS, Szoeke C, et al. Hormone levels and cognitive function in postmenopausal midlife women. Neurobiol Aging. 2012;33(7):1138-47.

32. Boss L, Kang DH, Marcus M, Bergstrom N. Endogenous sex hormones and cognitive function in older adults: a systematic review.West J Nurs Res. 2014; 36(3):388-426.

33. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland.J Steroid Biochem Mol Biol. 2002; 80(2):175-89.

34. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition.EndocrRelat Cancer. 2005; 12(4):1071-82.

35. Hankinson SE, Eliassen AH. Endogenous estrogen, testosterone, and progesterone levels in relation to breast cancer risk. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;106(1-5):24-30.

36. Chen M, Yang Y, Xu K, Ki L, Huang J, Qiu F. Androgen receptor in breast cancer: from bench to bedside. Front Endocrinol.2020;11:573.

37.Anestis A, Zoi I, Papavassiliou AG, Karamouzis MV. Androgen receptor in breast cancer – clinical and preclinical research insights. Molecules. 2020;25(2):358.

38. Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Selective androgen receptor modulators: current knowledge and clinical applications. Sex Med Rev. 2019;7(1):84-94.

39. Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. J Endocrinol. 2005;186(3):411-27.

40. Cappelletti M, Wallen K. Increasing women's sexual desire: The comparative effectiveness of estrogens and androgens. HormBehav.2016;78:178-93.

41.Traish AM, Boetchevar E, Kim NN. Biochemical factors modulating female genital sexual arousal physiology. J Sex Med.2010;7:2925-46.

42. Stahl SM. Targeting circuits of sexual desire as a treatment strategy for hypoactive sexual desire disorder. J Clin Psychiatry. 2010;71(7):821-2.

43.Heard-Davison A, Heiman JR, Kuffel S. Genital and subjective measurement of the time course effects of an acute dose of testosterone vs placebo in postmenopausal women. J Sex Med.2007;4:209.

44. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. N Engl J Med. 2008;359(19):2005-17.

45.Organização Mundial da Saúde. CID-11 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 11ª rev. Genebra: OMS; 2020.

46.Jayasena CN, Alkaabi FM, Liebers CS, Handley T, Franks S, Dhillo WS. A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. Clin Endocrinol. 2019;90(3):391-414.

47. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(10):754-66.

48. Connely PJ, Freed EM, Perry C, Ewan J, Touyz RM, Currie G, et al. Gender-affirming hormone therapy, vascular health and cardiovascular disease in transgender adults. Hypertension. 2019;74(6):1266-74.

49. Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, Engelen K, Adauk MA, Dreijerink KMA, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. BMJ. 2019;365:1652.

CAPÍTULO 24

ABORDAGEM DO CASAL INFÉRTIL PARA O GINECOLOGISTA GERAL

Joeline Cleto Cerqueira

Define-se como infertilidade conjugal a incapacidade de um casal engravidar após 12 meses de relacionamento sexual, com atividade sexual regular (2 a 3 vezes por semana), sem o uso de método contraceptivo. Já a esterilidade é o estado permanente de infertilidade. Apesar da infertilidade não ser um problema físico ou ameaçar a vida do indivíduo, está relacionada muitas vezes a problemas psíquicos, sociais e emocionais, afetando a vida afetiva do casal, podendo acarretar estresse, ansiedade, depressão, frustração e infelicidade.

Aproximadamente, 10% da população em idade reprodutiva apresentam problemas relacionados à fertilidade. As causas de infertilidade são: em 35% das vezes, devido a um fator feminino; em 35%, devido a um fator masculino; em 20% dos casos, deve-se a uma associação dos dois fatores, e, em 10% das vezes, a infertilidade é inexplicada.

A infertilidade pode ser classificada em primária e secundária. Quando o casal já foi capaz de estabelecer uma gravidez clínica, chamamos de infertilidade secundária. Já para aquele casal que nunca engravidou, denominamos de infertilidade primária.

Numa investigação de infertilidade, a idade do casal deve ser sempre considerada. Com a tendência global de adiamento da maternidade, os índices de infertilidade vêm aumentando consideravelmente. Sabe-se que a capacidade reprodutiva é inversamente proporcional à idade cronológica, principalmente para a mulher, cuja qualidade do óvulo se reduz drasticamente com a idade. Logo, não é prudente que uma mulher acima de 35 anos de idade aguarde mais do que 6 meses por uma gestação espontânea, assim como quando estão presentes situações como irregularidade menstrual (oligo ou amenorreia), suspeita de endometriose, doença tubária ou uterina e/ou associação com infertilidade masculina.

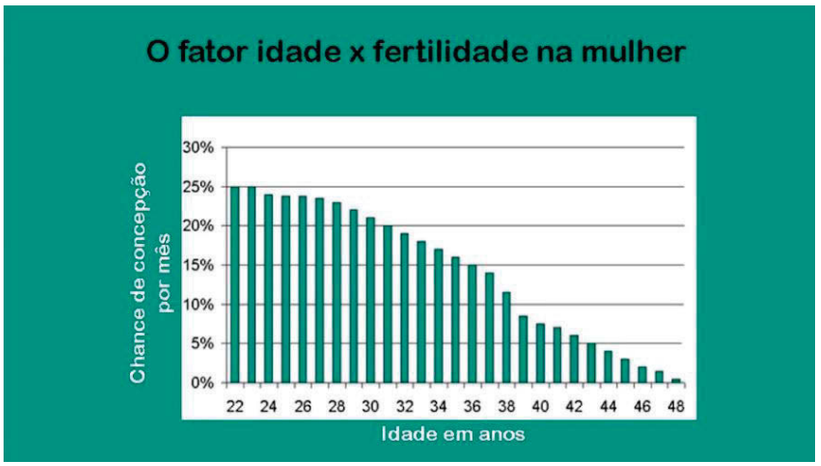


Gráfico 1. Declínio da fertilidade com a idade feminina. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice 2020.

Etiologia

Causas Femininas

1. Os distúrbios da ovulação são responsáveis por 25% a 40% dos casos de infertilidade. A **Síndrome dos Ovários Policísticos** (SOP) atinge de 10% a 15% das mulheres em idade fértil, sendo responsável por cerca de 80% dos casos de anovulação crônica. A **hiperprolactinemia** também leva à infertilidade por anovulação; ela pode ser idiopática, porém várias causas devem ser investigadas, como: tumor hipofisário, uso de medicamentos e associação com hipotiroidismo. A **insuficiência ovariana precoce** (IOP), isto é, a perda da função ovariana antes dos 40 anos de idade, é outra patologia que precisa ser avaliada quando há irregularidade menstrual. Importante enfatizar que a baixa reserva ovariana está associada à IOP, e os fatores de risco são: idade maior que 35 anos, história familiar de menopausa precoce, endometriose ovariana, cirurgias ovarianas prévias, quimio ou radioterapia, alterações genéticas e tabagismo. Outras causas que levam à disfunção hipotalâmica e anovulação são as alterações da tireoide, distúrbios alimentares, como a anorexia e atividade física extenuante.

2. Os fatores tuboperitoneais são responsáveis por 30% dos casos de infertilidade. A **doença inflamatória pélvica** (DIP), cujos agentes mais comuns são *Chlamydia Trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, pode provocar como sequelas a hidrossalpinge, aglutinação de fímbrias e obstrução tubária. A **endometriose**, na forma moderada e grave, está associada à formação de aderências e a distorções anatômicas, impedindo a boa funcionalidade do sistema reprodutor. Nos graus leves da doença, estudos demonstraram aumento da concentração de substâncias inflamatórias, como as prostaglandinas, citocinas e proteases, com efeitos adversos nos óvulos, espermatozoides e na função tubária. Também já formam bem documentadas alterações endócrinas associadas à endometriose, ocasionando disfunção ovulatória e uma pior qualidade oocitária; assim como alterações

na função endometrial, comprometendo a implantação embrionária. **Outros fatores tuboperitoneais** são o passado de cirurgias abdominopélvicas, levando a aderências, à tuberculose pélvica, à gravidez ectópica e à doença inflamatória intestinal.

3. Dentro do fator uterino, estão **os miomas,** no caso os submucosos e intramurais que se projetam na cavidade estão associados a uma menor chance de gravidez. Os demais miomas parecem não provocar infertilidade. Sobre **os pólipos**, estudos mostram que as chances de gravidez em mulheres inférteis aumentam após polipectomia. Quanto às **sinéquias**, vários estudos já demonstraram aumento da taxa de gravidez após a remoção delas. Com relação às **malformações**, apenas devem ser corrigidos os septos uterinos, pois a cirurgia para a sua correção parece aumentar a chance de gravidez nas pacientes inférteis.

Por fim, tem-se ainda a **obesidade** como causa de infertilidade, principalmente quando associada à anovulação, e **a idade feminina,** que, sem sombras de dúvidas, nos dias de hoje, é um dos fatores mais importantes que conspiram contra a maternidade. A fertilidade feminina diminui com a idade, tendo um declínio após 35 anos, e uma queda drástica após os 40 anos, portanto quanto maior a idade feminina e maior o tempo de infertilidade, pior o prognóstico do casal.

Causas masculinas

A **varicocele** é a principal causa que leva à infertilidade, incide em aproximadamente 15% da população masculina. Constitui a presença de varizes no saco escrotal. Na população infértil, sua incidência pode chegar a 40%, daí a importância de uma avaliação conjunta com um urologista para a definição do diagnóstico e tratamento. Em caso de infertilidade e a presença de varicocele clínica e palpável, há indicação de correção cirúrgica.

A **azoospermia,** ausência de espermatozoides no ejaculado após centrifugação, é a forma mais grave de infertilidade por fator masculino. Ela pode ser obstrutiva ou não obstrutiva (secretora). Na azoospermia obstrutiva, a causa é pós-testicular, impedindo o transporte dos espermatozoides até o líquido seminal. A origem pode ser congênita, como agenesia dos ductos deferentes (por exemplo, na fibrose cística), iatrogênica (procedimentos cirúrgicos), infecções (gonorreia, clamídia, micoplasma, ureaplasma) e a cirurgia de vasectomia. Na azoospermia não obstrutiva, a causa é pré-testicular ou testicular. Dentre as causas pré-testiculares, temos a síndrome de Kallmann, tumores, traumas, hiperprolactinemia, uso em excesso de hormônios masculinos, ocasionando um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico. Nas causas testiculares, temos as infecções, traumas, criptorquidia, isto é, a ausência de testículo no saco escrotal, orquite, isto é, a inflamação do testículo que tem como principal causa a caxumba, quimio e radioterapia, e iatrogenia.

Fatores genéticos e alterações cromossômicas, como síndrome de Klinefelter, a microdeleção do cromossomo Y e translocações que estão associadas à azoospermia e à oligospermia severa.

Outros fatores que podem estar associados à infertilidade masculina: fimose, hérnias, ejaculação precoce, ejaculação retrógrada, doenças como hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e diabetes, hábitos como o alcoolismo, tabagismo, uso de drogas (maconha e cocaína), sedentarismo e ainda o uso de algumas medicações.

Propedêutica – fator feminino

Na história clínica, deve conter história menstrual, obstétrica com o histórico das gravidezes prévias, médica pessoal e familiar pormenorizadas. Investigar a idade da menarca, duração dos ciclos menstruais, presença ou não de dismenorreia/dor pélvica/dispareunia, frequência de atividade sexual e suas disfunções, métodos contraceptivos já utilizados, cirurgias prévias (principalmente pélvicas), ISTs, DIP, medicações habituais, hábitos de vida (tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas), tempo de infertilidade e tratamentos prévios. **No exame físico**, deve constar peso, altura e IMC. Ademais, esse exame deve pesquisar sinais de hiperandrogenismo, presença de galactorreia, alterações da tireoide, dor abdominal e pélvica. No exame ginecológico, avaliar a presença de secreção cervico-vaginal, no toque vaginal, avaliar o tamanho, posição e mobilidade uterinos, massas pélvicas, nodularidade em fundo de saco vaginal e ligamentos uterossacros, além de dor à mobilização uterina e anexial.

Exames complementares

1. Função ovariana

Uma boa história menstrual é suficiente para avaliação da função ovulatória, portanto uma mulher com menstruação regular, fluxo normal e ciclos de 25 a 32 dias, está ovulando. Nas pacientes com mais de 35 anos ou com irregularidade menstrual, deve-se avaliar a função ovariana através dos seguintes exames:

Quando níveis séricos basais de FSH e LH muito baixos, colhidos no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual natural, estão associados a valores de estradiol (menor que 40 pg/ml), suspeita-se de hipogonadismo hipogonadotrófico. Já se os níveis de FSH e LH apresentam-se persistentemente elevados, associados à diminuição do estradiol sérico, constitui o hipogonadismo hipergonadotrófico, que, em mulheres abaixo de 40 anos, suspeita-se de IOP. Dosagem FSH ideal > 1,8 e < 8 mIU/ml.

Dosagem de progesterona no meio da fase lútea: eficaz para avaliar a presença de ciclos ovulatórios, realizada com, no mínimo, duas medidas em dias alternados e devendo essas medidas ser maiores que 18 nmol/l (ou maior que 5 ng/ml).

Dosagem do hormônio antimülleriano (HAM): é atualmente a melhor medida disponível para avaliação da reserva ovariana. Pode ser medido em qualquer dia do ciclo menstrual, é considerado normal valores entre 1,0 ng/ml a 2,8 ng/ml.

A contagem ultrassonográfica transvaginal de folículos antrais (CFA) é realizada na fase folicular inicial (segundo ao quinto dia do ciclo menstrual), em que se faz a quantificação dos

folículos com tamanho entre 2 mm e 9 mm. Se a contagem resultar em um número menor que 8 folículos, pode-se classificar como baixa reserva ovariana.

Os exames acima são comumente utilizados como preditores da resposta ovariana ao tratamento com estimulação ovariana. No entanto alguns desses ainda são controversos na literatura e isoladamente, a idade da mulher possui um efeito marcante e permanece como o mais forte parâmetro determinante de predição de sucesso em tratamentos propostos.

Diante de um quadro de hiperandrogenismo e/ou irregularidade menstrual, deve-se pesquisar hiperplasia adrenal congênita na forma não clássica, com a dosagem de 17-OHP basal; hiperprolactinemia, com a dosagem de prolactina e distúrbios da tireoide, com a dosagem de TSH. Pensar em tumor androgênico, quando níveis de testosterona total > 200ng/dL, DHEA-S > 600mg/dL. Na síndrome de Cushing, os sinais de hipercortisolismo (fácies em lua cheia, giba de búfalo, hipertensão, estrias abdominais) seriam mais evidentes.

Curva de temperatura corporal basal (CTB): baseia-se na ação termogênica central da progesterona, elevando na segunda fase do ciclo a temperatura corporal em 0,3ºC ou mais, devendo ser sustentada por 11 a 14 dias e cair no período menstrual. Desvantagens: possibilidade de aproximadamente 20% dos ciclos ovulatórios ocorrerem sem o registro desse aumento da temperatura e dificuldades na padronização da análise. Por não ser um método confiável em prever a ovulação, **não é recomendado**. Análise do muco cervical: observação da quantidade, cristalização e a filância do muco. Pela difícil correlação com ciclos ovulatórios, também, **não é recomendado na prática clínica.** A biópsia de endométrio, com obtenção de fragmentos do endométrio, através de cureta (Novak, Pipelle) 2 a 3 dias antes do fluxo menstrual esperado, e a ultrassonografia transvaginal que seriam usadas para documentar a ovulação mediante a análise do desenvolvimento folicular até seu rompimento e da evolução endometrial, não são métodos utilizados rotineiramente devido à baixa correlação com prognóstico gestacional nos ciclos reprodutivos.

2. Fator tuboperitoneal

Histerossalpingografia é o exame tradicional para avaliação da permeabilidade tubária. Permite também avaliar detalhes da arquitetura tubária e da região perifimbrial pela demora de drenagem do contraste ou pelo acúmulo deste próximo à tuba, sugerindo aderências. O valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) desse exame são, respectivamente, 38% e 94%.

Ressonância magnética pélvica e US endovaginal com preparo intestinal: apresentam excelente sensibilidade e especificidade no diagnóstico do endometrioma de ovário, e, seguindo um protocolo adequado e com profissional experiente, é possível detectar e estadiar a endometriose profunda, definindo inclusive o grau de infiltração das estruturas e o processo aderencial associado.

Com a evolução dos métodos de imagem com protocolos especializados para endometriose, tende a diminuir de forma progressiva o número de videolaparoscopias diagnósticas e ajuda a melhorar os resultados cirúrgicos devido à possibilidade de planejar com antecedência o procedimento e montar a equipe mais adequada.

3. Fator uterino

Histerossalpingografia/ ultrassonografia transvaginal: podem suspeitar de más-formações müllerianas e outras alterações na cavidade uterina.

Histeroscopia não deve ser solicitada na investigação inicial, porém é um método de visualização direta da cavidade uterina e da cérvice que permite diagnóstico e tratamento das lesões.

Videolaparoscopia e ressonância magnética: permitem a visualização da cavidade abdominal e pélvica, e predizem a confirmação de malformações uterinas e localização de miomas. Porém trata-se de métodos mais invasivos ou de alto custo e necessitam de avaliação criteriosa para sua indicação na propedêutica de infertilidade.

Propedêutica – fator masculino

O fator masculino é de simples avaliação, tendo seu estudo sido basicamente norteado por uma história clínica detalhada, exame físico, história familiar e análise do espermograma.

Espermograma. Parâmetros de normalidade segundo OMS, 2010.

Parâmetro	Valor
Volume	≥ 1,5ml
Concentração ($x10^5$/ml)	15
Concentração total ($x10^5$)	39
Motilidade total (%)	40
Motilidade progressiva (a+b)	32
Vitalidade (% vivos)	58
Morfologia (% normais)	4

Conceitos:

Normozoospermia: paciente sem nenhuma alteração nos parâmetros acima.

Oligospermia é a concentração espermática < 15 milhões /ml ou < 39 milhões /ml. Oligospermia severa quando a concentração é menor que 5 milhões /ml.

Astenospermia< 32% de móveis (A + B).

Teratospermia< 4% de espermatozoides com morfologia normal, segundo critérios de Kruger.

Criptozoospermia: após centrifugação de todo volume ejaculado, são encontrados raros espermatozoides.

Necrozoospermia: porcentagem de espermatozoides vivos abaixo de 58%.

Leucocitospermia: alta concentração de leucócitos na amostra seminal.

Azoospermia: ausência de espermatozoides no ejaculado após centrifugação.

Teste de fragmentação do DNA: vários testes têm sido desenvolvidos para medir as taxas de fragmentação do DNA do espermatozoide. Valores iguais ou acima de 30% indicam anormalidade.

O uso rotineiro não está indicado, mas indivíduos que apresentam o exame de espermograma normal podem ser portadores dessa desordem.

Avaliação hormonal com dosagem de FSH, LH, testosterona e prolactina deve ser solicitada nos casos de azoospermia, oligostermia severa, testículos reduzidos de volume e quando há sinais de deficiência androgênica. A avaliação genética com cariótipo deve ser solicitada em casos de azoospermia e oligostermia severa.

Conceitua-se infertilidade inexplicada quando a investigação inicial foi completa e normal, logo sem diagnóstico etiológico.

Enfim, após a correção das alterações que estejam prejudicando a fertilidade do casal, indica-se o tratamento mais adequado. Tratamentos considerados simples podem ser realizados no próprio consultório ginecológico, como a estimulação ovariana para o coito programado ou inseminação intrauterina. Alguns desses tratamentos têm como vantagens o uso de medicações com uma maior comodidade na administração e um menor custo em comparação aos demais tratamentos utilizados na estimulação ovariana. Nas pacientes adequadamente selecionadas, pode-se esperar com os tratamentos de baixa complexidade que 80% dessas pacientes ovulem e até 40% delas engravidem.

Técnicas de baixa complexidade

1. Coito programado (CP)

O tratamento de coito programado consiste na indução da ovulação combinada com um cronograma de relações sexuais no período fértil. As principais indicações são mulheres jovens com distúrbios ovulatórios como a SOP, infertilidade sem causa aparente (ISCA) ou ainda nos casais com histórico de baixa frequência de relações sexuais.

É necessário acompanhamento da ovulação, de preferência, através de ultrassonografia seriada. O controle ultrassonográfico deve ser iniciado na fase folicular precoce (de preferência no 2º ou 3º dia do ciclo) para garantir endométrio de aspecto fino e linear e ausência de folículos maiores que 10 mm, nessa ocasião é recomendável efetuar a contagem de folículos antrais. Inicia-se, assim, o protocolo de indução da ovulação. Por volta do 10º dia do ciclo, indica-se nova ultrassonografia, a partir de então, sugere-se repetir o US em dias alternados até a confirmação da ovulação. Quando o folículo dominante ultrapassa o diâmetro médio de 18 mm, a ovulação pode ser induzida com a injeção de gonadotrofina coriônica humana (hCG) exógena, para garantir maior sucesso de ovulação, e a relação sexual programada para 36 horas após a administração.

Geralmente, a janela fértil começa 5 dias antes da ovulação e termina no dia da ovulação. Assim sendo os casais, eles podem ser orientados a ter relações sexuais durante esse período também.

Quando não for possível a ultrassonografia, pode ser utilizado o teste do LH urinário, que detecta o aumento do LH endógeno 36 h a 48 h antes da ovulação.

O objetivo da indução para o CP é recrutar 1 ou 2 folículos antrais, e as taxas de gravidez oscilam entre10% a 20% por ciclo.

2.Inseminação intrauterina (IIU)

É a técnica de reprodução assistida, na qual se deposita uma amostra de sêmen capacitado no interior da cavidade uterina.

Indicações de IIU:

- ✓ Fator cervical (ex.: conização prévia);
- ✓ Infertilidade sem causa aparente (ISCA);
- ✓ Endometriose mínima ou leve;
- ✓ Fator masculino leve;
- ✓ Distúrbios ejaculatórios;
- ✓ Quando há necessidade do uso de banco de sêmen: casais homoafetivos femininos, mulheres solteiras, azoospermia;
- ✓ Casais sorodiscordantes;

Pré-requisitos na IIU:

- ✓ Pelo menos 1 tuba uterina pérvia e funcionante;
- ✓ Recuperação de, no mínimo, 5 milhões de espermatozoides móveis após a capacitação.

A IIU pode ser feita com ciclos induzidos, ou não. Drogas e esquemas utilizados na estimulação são semelhantes às utilizadas no CP. O acompanhamento ultrassonográfico durante o ciclo é de suma importância para a escolha do dia certo do hCG, do procedimento de IIU, assim como para obtenção dos melhores resultados com as técnicas de baixa complexidade. Esse acompanhamento é o mesmo já descrito para o CP. O gatilho da ovulação (*trigger*) pode ser induzido pelo hCG, e a realização da IIU comumente realizada com 34 a 36 horas do gatilho. Constitui critério para cancelamento nas induções de baixa complexidade a presença de mais de 3 folículos com mais 14 mm de diâmetro médio, pelo risco de gestação múltipla.

As técnicas laboratoriais para capacitação seminal são: *swim-up*, gradiente descontínuo de densidade e *spermwash*.

- Técnica de IIU

Em consultório ou em centro cirúrgico, a paciente é colocada em posição ginecológica. O espéculo vaginal é introduzido, expondo o colo uterino. Realiza-se a assepsia do colo com gaze seca e/ou com soro fisiológico. Um cateter (flexível ou rígido) acoplado à seringa com o sêmen capacitado é introduzido com o objetivo de ultrapassar o orifício cervical interno, penetrando apenas o suficiente para estar dentro da cavidade uterina. Então, deposita-se na cavidade uterina, lentamente, 0,5 ml de sêmen preparado laboratorialmente. Todo esse procedimento pode ser acompanhado por ultrassonografia pélvica abdominal, e estando a bexiga repleta, diminui a antiversão uterina e facilita a entrada do cateter.

Apesar de ser controverso, no dia seguinte à inseminação, alguns autores recomendam o início do suporte da fase lútea com o uso de progesterona. Por fim, o teste de gravidez pode ser realizado com 15 dias do procedimento. A taxa de nascido vivo por ciclo de IIU oscila de %5 a 20%, variando de acordo com o fator de infertilidade e com os protocolos utilizados. Pacientes devem ser informadas que todo ciclo estimulado pode aumentar taxa de gravidez gemelar.

Indutores da ovulação para tratamentos de baixa complexidade

- Citrato de Clomifeno (CC) é um modulador seletivo do receptor do estrogênio, atuando como um fármaco antiestrogênico no hipotálamo. A droga compete com o estrogênio endógeno nos receptores estrogênicos hipotalâmicos, produzindo aumento da secreção de GnRH, e a nível da adeno-hipófise, aumenta a produção de FSH e LH, o que resulta em estimulação ovariana, com consequente maturação do folículo ovariano e desenvolvimento do corpo lúteo.
  Dose de 50 mg a 150 mg, de 1 a 3 comprimidos via oral ao dia, começando no 2º ao 5º dia após o início do ciclo, durante 5 dias. Pode-se começar com 50 mg/dia. Se a paciente permanecer anovulatória, a dose de CC pode ser ajustada com aumentos de 50 mg/dia em cada ciclo subsequente até alcançar a ovulação. A fecundidade por ciclo se aproxima de 15%, e as taxas cumulativas chegam a 75% durante 6 a 9 ciclos de tratamento.

- Citrato de clomifeno associado à metformina (essa última na dose de 1500 mg a 2.000 mg/dia por todo ciclo) indicado nas pacientes com SOP e resistência ao CC, pois a metformina pode potencializar a ação do CC, principalmente quando associado a mudanças de estilo de vida, boa nutrição, atividade física de moderado a alto impacto e perda de peso.

- Letrozol é um inibidor da aromatase que funciona como inibidor competitivo, bloqueando a conversão de andrógenos em estrógenos, criando um ambiente hipoestrogênico. Isso desencadeia o mecanismo de feedback no eixo H-H-O, estimulando a hipotálamo a aumentar a liberação de FSH, desencadeando o desenvolvimento folicular. Comparado ao CC, o letrozol prorpociona uma indução mais fisiológica, com tendência a ciclos monofoliculares, menor risco de hiperestimulação ovariana e com produção de muco cervical e proliferação endometrial mais adequadas. Dose: 2,5 mg a 5 mg, 1 a 3 comprimidos via oral ao dia, começando no 2º ao 5º dia após o início do ciclo, por 5 dias. Pacientes devem ser informadas que esse medicamento é prescrito de forma *off label* para que possam entender e consentir o tratamento.

- Gonadotrofinas (FSH, LH ou combinação de ambas) podem ser urinárias ou recombinantes. Sugere-se sempre começar com doses baixas (de 37,5 UI a 100 UI) diariamente ou em dias alternados. A experiência clínica é muito importante na escolha do tipo e da dose da droga, assim como no ajuste ao longo do ciclo. As pacientes devem sempre ser orientadas de que

essas medicações têm um custo consideravelmente maior que as anteriores, necessitam de um maior compromisso com o horário da medicação, monitoramento ultrassonográfico e hormonal para evitar hiperestimulação ovariana e gravidez múltipla.

- HCG, a gonadotropina coriônica (formulações de 5000 UI SC ou IM e de 250 mcg SC, esta última recombinante) atua estimulando a produção de estradiol e progesterona, e na fase final da maturação folicular com a liberação do óvulo. Geralmente, é aplicada em dose única quando o folículo atingir em torno de 20 mm de diâmetro médio.

Finalmente, quando as técnicas de baixa complexidade não resultarem em gravidez, indica-se a técnica de alta complexidade, a Fertilização *in vitro* (FIV). Vale lembrar aqui, também, as indicações clássicas para a FIV: tubas ausentes ou bloqueadas, fator de infertilidade masculina grave, como a contagem ou motilidade de esperma baixa (< 5 milhões/ml) e falência ovariana, com avaliação da necessidade de utilização de óvulos doados.

Considerações Finais

Os protocolos de propedêutica básica em infertilidade vêm experimentando mudanças e adaptações. Abreviar a investigação de forma racional e individualizada é, sem dúvida, o primeiro grande passo do sucesso terapêutico.

Quando bem indicadas, as técnicas de baixa complexidade podem oferecer de 10% a 20% de gestação por ciclo, com taxas cumulativas de gravidez crescentes, isso varia de acordo com a idade materna, fator causal de infertilidade, duração da infertilidade e número de tentativas realizadas. A indicação adequada, seguindo os pré-requisitos necessários, é de fundamental importância e crucial para se obter os melhores resultados.

Desse modo, o casal deve procurar um Centro de Medicina reprodutiva de referência em técnicas de alta complexidade como FIV / FIV-ICSI quando a concepção não for possível após 3 a 6 meses com os tratamentos de baixa complexidade, ou quando o tempo de infertilidade ou a idade cronológica estiverem críticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Consenso Brasileiro sobre infertilidade masculina. Sociedade Brasileira de Urologia; 2003.

Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowall W, et al. Precalenceofinfertilityand help seekingamong 15 000womanandmen. Hum Reprod. 2016;31(9):2018-18.

Donadio NF, de Sá PG, Portela R, Lopes VM. Coito programado e inseminação intrauterina. Manual Prático SBRH, 2020.

Dzik A, Mendes Pereira DH, Cavagna M, Amaral WN. Tratado de reprodução assistida. São Paulo. Segmento Farma, 2010.

European Association of Urology Pocket Guidelines Edição 2018; 243-58.

Evers JLH. Femalesubfertility. Lancet.2002;360:151-9.

Fernandes EC, de Sá MFS. Tratado de Ginecologia da Febrasgo. Elsevier Editora Ltda, 2019.

Fourman LT, Fazeli PK, Neuroendocrine causes ofamenorrhea-na update. J ClinEndocrinolMetab. 2015:100(3):812-24.

Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H. Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da infertilidade masculina, 2012.

Macer ML, Taylor HS. Endometriosisandinfertility: a review ofthepathogenesisiandtreatmentofendometriosisassociatedinfertility. ObstetGynecolClin North Am. 2012:39(4): 535-49.

PraticeCommitteeofthe American Society for Reproductive Medicine. Definitionsofinfertilityandrecurrentpregnancyloss. FertilSteril. 2008;89(6):1603.

Von Hofe J, Bates GW. Ovulation indution. Obstet Gynecol Clin North Am 2015;42(1):27-37.

Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relaciontoovulation. Effectsontheprobabilityofconception, survivalofthepregnancy, and sex ofthe baby. N Engl J Med. 1995;333:1517-21.

CAPÍTULO 25

TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

Luiza Sá e Rêgo Tupinambá
José Tupinambá Sousa Vasconcelos

Introdução

A osteoporose é uma doença osteometabólica sistêmica caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea e pelo aumento do risco de fratura. É um prevalente e importante problema de saúde pública, já que as fraturas osteoporóticas representam um imenso ônus pessoal, social e econômico. Estima-se que mais de 2 milhões de fraturas relacionadas à osteoporose ocorram anualmente nos Estados Unidos, mais de 70% ocorrendo em mulheres.[1] Entre os pacientes que sofrem uma fratura de quadril, 20% morrerão dentro de 1 ano após a fratura e 1 em cada 3 necessitarão de cuidados de longo prazo por pelo menos um ano.[2] Há um risco de 20% de nova fratura vertebral dentro de 1 ano após uma fratura vertebral incidente.[3] Existe correlação entre o número de fraturas osteoporóticas e diminuição da função física e da qualidade de vida, gerando dependência, necessidade de cuidados contínuos e alterações psicossociais como baixa autoestima, depressão e isolamento social. Por fim, estima-se que o custo anual da osteoporose no Brasil seja de R$ 1,2 bilhão.[4]

Diante desse cenário, abordar-se-ão neste capítulo os aspectos práticos mais relevantes do diagnóstico e do tratamento da osteoporose da mulher na pós-menopausa.

Fatores de risco para osteoporose

O objetivo da avaliação clínica para osteoporose na mulher no período perimenopausal ou na pós-menopausa é identificar pessoas com risco aumentado para fratura de fragilidade ou que já tenham experimentado esse desfecho e intervir para minimizar o risco. O rastreamento clínico de fatores de risco para osteoporose e fraturas de fragilidade é realizado por anamnese e exame físico dirigidos. Embora indivíduos com osteoporose apresentem mais alto risco relativo de fratura, a maioria das fraturas ocorre em pacientes com osteopenia (baixa massa óssea)

porque existem mais pessoas nessa categoria. Desse modo, o rastreamento de fatores de risco para fratura que são independentes ou aditivos da massa óssea é importante para a predição e prevenção de fraturas de fragilidade. Os fatores de risco validados que são independentes da massa óssea estão abaixo elencados:

- Idade avançada;
- Fratura prévia espontânea ou por trauma mínimo ocorrendo na vida adulta;
- Terapia de longo prazo com glicocorticoides orais por tempo ≥ 3 meses em dose de prednisolona ≥ 5 mg ou dose equivalente de outros glicocorticoides;
- Baixo peso (< 58 kg);
- História familiar de fratura de quadril (mãe ou pai);
- Tabagismo atual;
- Consumo excessivo de álcool (3 ou mais unidades/dia). Uma unidade de álcool contém 8g a 10g de etanol, o que equivale a um copo de cerveja de 285 ml, um copo de vinho de 120 ml ou um aperitivo de 60 ml;
- Etnia (maior risco em mulheres brancas que em negras, hispânicas e asiáticas);
- Artrite reumatoide com diagnóstico confirmado;
- Osteoporose secundária por doenças fortemente associadas à osteoporose (diabetes *mellitus* tipo I, doença renal crônica, osteogênese imperfeita, hipertireoidismo duradouro não tratado, hipogonadismo ou menopausa prematura com idade < 45 anos, malnutrição crônica, mal-absorção e doença hepática crônica).

Os mais robustos fatores de risco são idade e fratura de fragilidade prévia. Tomados em conjunto, esses fatores de risco são altamente preditivos de baixa densidade mineral óssea (DMO)[5] e fratura de quadril futura.[6]

O diagnóstico da osteoporose

Osteoporose é uma doença clinicamente silenciosa até que ocorra a primeira fratura. Um diagnóstico clínico de osteoporose pode ser feito na presença de uma fratura de fragilidade, particularmente de vértebras, quadril, úmero, punho e bacia. Uma fratura é dita de fragilidade quando é resultante de trauma mínimo, como uma queda da própria altura, ou por trauma não identificado. Na ausência de uma fratura de fragilidade, diagnóstico operacional de osteoporose pode ser concedido pela avaliação da DMO por densitometria óssea (absorciometria por dupla emissão de raios X - DEXA), teste padrão-ouro para o diagnóstico não invasivo de osteoporose.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que o diagnóstico densitométrico de osteoporose seja feito em mulheres na transição menopausal e na pós-menopausa baseado no T-escore medido na coluna vertebral (L1-L4) e fêmur proximal (colo femoral e fêmur total). Em caso de impedimento de realizar medidas em um desses sítios, utiliza-se o antebraço distal não dominante (rádio 33%). O T-escore compara a DMO do paciente com a média da DMO da população adulta jovem normal. O diagnóstico de osteoporose é feito usando o mais baixo valor do T-escore medido nos sítios padronizados, de acordo com a classificação da OMS (tabela 1):[7]

CLASSIFICAÇÃO	T-escore
Normal	≥ -1 DP
Osteopenia (baixa massa óssea)	- 1,1 e -2,4 DP
Osteoporose	≤ -2,5 DP
Osteoporose estabelecida	≤ -2,5 DP e fratura por fragilidade

Tabela 1. Classificação da OMS para a densidade óssea.

Um outro parâmetro importante na interpretação da densitometria óssea é o Z-escore que compara a DMO do paciente com a média da população com a mesma idade, sexo e etnia. De acordo com a OMS, o paciente com Z-escore até - 1,9 tem massa óssea esperada para a faixa etária e com Z-escore ≤ -2,0 a massa óssea está abaixo da esperada para a faixa etária. Em pacientes com Z-escore ≤ -2,0, sugere investigar osteoporose secundária.

Recentemente, tem se tornado cada vez mais aceito o entendimento de que um diagnóstico clínico de osteoporose também pode ser realizado em indivíduos com elevado risco de fratura utilizando a ferramenta FRAX®(*Fracture Risk Assesment Tool*). Utilizando-se essa ferramenta, o paciente é dito ter osteoporose se a probabilidade de fratura em 10 anos é ≥ 20% para fraturas osteoporóticas maiores ou ≥ 3% para fratura de quadril. FRAX® é um algoritmo da OMS disponível na internet que utiliza uma combinação de fatores de risco para osteoporose combinados, ou não, à DMO do colo do fêmur obtida pela densitometria óssea (DEXA) e que estima a probabilidade de fraturas maiores ou apenas do colo do fêmur nos próximos 10 anos. É muito importante destacar que a utilização da ferramenta FRAX® deve ser destinada a pacientes virgens de tratamento para osteoporose, já que não está bem estabelecida a sua validade no curso do tratamento. No Brasil, o instrumento FRAX®, ajustado à população brasileira, pode ser acessado no site da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO): www.abrasso.org.br.

Indicações de densitometria óssea

Segundo as posições oficiais da ABRASSO e da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, as principais indicações para a realização da densitometria óssea estão listadas abaixo:[9]

- Mulheres com idade ≥ 65 anos e homens com idade ≥ 70 anos;
- Mulheres na pós-menopausa ou na transição menopausal e homens acima de 50 anos, com fatores de risco para osteoporose;
- Adultos com antecedente de fratura por fragilidade, condição clínica ou uso de medicamentos associados à baixa massa óssea ou perda óssea;
- Indivíduos para os quais são consideradas intervenções farmacológicas para osteoporose;
- Indivíduos em tratamento de osteoporose, para monitoramento de sua eficácia;
- Indivíduos que não estejam sob tratamento, mas que a identificação de perda de massa óssea possa determinar a indicação do tratamento.

Diagnóstico diferencial da osteoporose

DMO diminuída pode ocorrer em razão de pico de massa ósseo baixo, reabsorção óssea excessiva ou formação óssea diminuída. Todos os três processos individualmente podem contribuir em graus variados para a osteoporose de um paciente. Na maioria das mulheres com osteoporose pós-menopausa, a redução da massa óssea está relacionada com a idade e, principalmente, com a deficiência estrogênica fisiológica que ocorre nesse período e que leva à perda óssea por reabsorção excessiva. Todavia existem muitas outras condições associadas à massa óssea reduzida e ao risco aumentado de fraturas. A maioria desses diagnósticos de osteoporose secundária pode ser distinguida da osteoporose primária pós-menopausa pela história clínica, exame físico e testes laboratoriais.

Se o diagnóstico de osteoporose na mulher pós-menopausa for baseado em baixa massa óssea (T-escore≤ -2,5 na densitometria óssea) ou na presença de fratura de fragilidade, uma avaliação laboratorial básica deve ser realizada, incluindo hemograma, perfil bioquímico (creatinina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, AST, ALT, proteínas totais e frações, calciúria de 24 h, sódio e potássio) e 25-hidroxivitamina D.

Por outro lado, se o diagnóstico de osteoporose está relacionado à Z-escore ≤ -2,0 ou pacientes com osteoporose grave inesperada, perda óssea acelerada, falha à terapia convencional para osteoporose ou sinais e sintomas sugestivos de doenças associadas, a hipótese de osteoporose secundária deve ser investigada com anamnese dirigida e exames laboratoriais específicos, investigando o uso de fármacos e enfermidades associadas à osteoporose.[10] É importante destacar que cerca de 30% das mulheres com osteoporose pós-menopausa podem apresentar causas secundárias subjacentes.[11] Nessa situação, exames laboratoriais solicitados de acordo com o quadro clínico específico podem auxiliar na investigação da causa secundária subjacente:[12]

- Cálcio elevado: hiperparatireoidismo primário, metástase óssea;
- Fósforo baixo: hiperparatireoidismo primário, osteomalácia;
- 25-hidrovitamina D baixa: deficiência de vitamina D, osteomalácia;
- Fosfatase alcalina elevada: doença de Paget, osteomalácia;
- Calciúria de 24 horas elevada: hipercalciúria idiopática, hiperparatireoidismo primário;
- Calciúria de 24 horas baixa: deficiência de vitamina D, má absorção de cálcio;
- Paratormônio elevado: hiperparatireoidismo;
- Eletroforese de proteínas com pico monoclonal: mieloma múltiplo;
- Creatinina sérica elevada: insuficiência renal;
- TSH suprimido e T4 livre elevado: hipertireoidismo primário;
- FSH elevado e estradiol baixo: insuficiência ovariana;
- Testosterona sérica livre diminuída: hipogonadismo masculino;
- Cortisol livre urinário de 24 horas elevado ou teste de supressão com dexametasona positivo: síndrome de Cushing;
- Fator reumatoide e anti-CCP reagentes: artrite reumatoide;
- Enzimas hepáticas elevadas e/ou albumina baixa: doença hepática;
- Anticorpos antitransglutaminase, antigliadina, antiendomísio positivos: doença celíaca.

O uso de medicamentos pode estar associado ao desenvolvimento de osteoporose, incluindo o uso de glicocorticoides, terapia antiretroviral, fármacos com deprivação hormonal (agonistas do GnRH, inibidores da aromatase, tamoxifeno na pré-menopausa, dose supressiva de hormônio da tireoide), inibidores da recaptação seletiva de serotonina, inibidores da calcineurina, anticonvulsivantes, anticoagulantes (heparina e varfarina), inibidores de bomba de próton, diuréticos de alça e tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona).

Exames de imagem são importantes na avaliação da osteoporose. Todo paciente com osteoporose ou osteopenia e com um quadro doloroso agudo ou subagudo na coluna, com ou sem história de trauma, deve realizar uma radiografia como exame inicial para investigação de fratura. Uma avaliação para fratura vertebral também deve ser considerada se houver uma história de perda de altura ≥4 cm, cifose, terapia com glicocorticoides orais recente ou atual ou um T-escore ≤ -2,5 na densitometria óssea. Outros exames, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são muito importantes em algumas situações clínicas, principalmente trauma e avaliação de pacientes com antecedente oncológico, e em pacientes com forte suspeita clínica de fratura com radiografia convencional negativa. A RM é também especialmente útil na distinção entre fraturas vertebrais agudas e crônicas.

O tratamento da osteoporose

O tratamento da osteoporose consiste na adoção de medidas de estilo de vida e terapia farmacológica. As medidas de estilo de vida devem ser adotadas universalmente e incluem oferta adequada de cálcio e vitamina D, exercício físico, cessar tabagismo, evitar uso imoderado de bebidas alcoólicas e prevenir quedas.

Cálcio e vitamina D

Cálcio e vitamina D devem ser usados como um tratamento adjunto a outras terapias para osteoporose. A fonte de cálcio deve vir preferencialmente da dieta. Mulheres na pós-menopausa que conseguem alcançar uma ingestão dietética de cálcio de aproximadamente 1200 mg/dia não necessitam usar cálcio suplementar. As maiores fonte de cálcio da dieta são prioritariamente o leite e seus derivados e, em menor proporção, os vegetais de folhas verdes. Uma maneira prática de guiar a oferta de cálcio dietético é assumir que 1200 mg de cálcio equivale a 5 porções de leite ou derivados. No Brasil, a ingestão média diária de cálcio é aproximadamente 400 mg/dia.[13]

As mulheres com ingestão inadequada de cálcio dietético ou que possuem alguma condição médica que impeça de alcançar a recomendação diária de cálcio devem suplementá-lo de modo que a oferta diária total (dietética e suplementar) alcance cerca de 1200 mg/dia. O carbonato de cálcio é mais bem absorvido após uma refeição. Já o citrato de cálcio é mais bem absorvido em jejum e está indicado nos indivíduos com acloridria ou que fazem uso de inibidores de bomba de prótons. Suplementação de cálcio que exceda 500 mg/dia deve ser fracionada ao longo do dia.[14] Os efeitos adversos gastrointestinais são leves, e nefrolitíase é incomum.

Há uma importante controvérsia em torno dos efeitos da suplementação de cálcio no risco cardiovascular, particularmente se a oferta total diária de cálcio excede as quantidades recomendadas ou os suplementos são administrados em grandes doses. Até que esse tema esteja esclarecido, recomenda-se evitar suplementação de cálcio maior que 500 mg/dose e encorajar a oferta dietética em detrimento do cálcio suplementar.[15]

A necessidade diária de vitamina D para a mulher na pós-menopausa é cerca de 800 UI/dia. Doses mais elevadas são requeridas em situações clínicas específicas, como má absorção ou metabolismo acelerado da vitamina D, como ocorre com o uso de fármacos anticonvulsivantes, antirretrovirais e isoniazida. A maioria das mulheres na pós-menopausa requer suplementação de vitamina D (prefere-se colecalciferol - vitamina D3), já que é difícil alcançar a recomendação diária apenas com aporte dietético. A vitamina D é bem absorvida e pode ser tomada em dose única com ou sem alimentos. Exposição solar aumenta a síntese de vitamina D, e o protetor solar bloqueia efetivamente essa síntese, mas não o suficiente para afetar significativamente o *status* da vitamina D na maioria das pessoas. É importante interrogar previamente sobre o uso de suplementos contendo vitamina D, uma vez que a sua suplementação excessiva, especialmente se associada com suplementação de cálcio, pode causar hipercalcemia, hipercalciúria e nefrolitíase.

A concentração sérica de 25 (OH) vitamina D é o melhor indicador do *status* dessa vitamina, refletindo o aporte dietético e a produção endógena. Os valores de referência para a concentração sérica de 25 (OH) vitamina D recomendados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a Sociedade Brasileirade Patologia Clínica (SBPC) são:[16]

- Deficiência: < 20 ng/mL;
- Adequado para a população geral < 65 anos: 20 ng/mL a 60 ng/mL;
- Ideal para população de risco: 30 ng/mL a 60 ng/mL;
- Risco de intoxicação: > 100 ng/mL.

Exercício

Recomendação prudente de exercícios com sessões de pelo menos 30 minutos 3 vezes por semana deve ser dada a todas as mulheres para prevenção e tratamento da osteoporose. O exercício está associado à redução do risco de fratura de quadril e fratura total em mulheres.[17,18] Embora o efeito benéfico do exercício sobre a DMO seja pequeno, é possível que tenha efeitos em parâmetros extra esqueléticos, como aumento da força muscular e diminuição do risco de quedas. Não há consenso sobre qual a melhor modalidade, intensidade e a duração do exercício para ganho ou preservação da massa óssea e prevenção de fraturas, mas não há evidência convincente de que exercícios de alta intensidade, como a corrida, sejam mais benéficos do que exercícios de baixa intensidade, como a marcha.

Prevenção de quedas

Quedas ocorrem comumente nas pessoas idosas e ameaçam a vida ou a independência pelo risco de lesões graves, como as fraturas. Usualmente ocorrem quando impedimentos em múltiplos domínios comprometem a capacidade compensatória do indivíduo. Estudos apontam

que 28% a 35% de pessoas acima de 65 anos de idade caem pelo menos uma vez durante o ano no mundo. A proporção aumenta para até 42% quando os idosos têm mais de 70 anos.[19] Quedas e lesões dela decorrentes são relatadas como mais comuns em mulheres que em homens.[20] Os fatores de risco não modificáveis são a idade avançada (acima dos 80 anos), sexo feminino e quedas com fraturas prévias. É possível reduzir substancialmente a incidência de fraturas com adoção de um programa de prevenção de quedas no idoso:

- Reconhecimento do idoso com alto risco potencial de cair (duas ou mais quedas no último ano, relato de fraturas após queda, falta de equilíbrio, instabilidade da marcha, insegurança para andar);
- Pesquisa e intervenção nos fatores de risco modificáveis para queda;
- Exercícios físicos para fortalecimento muscular e treino do equilíbrio;
  Adaptação ambiental (piso antiderrapante; iluminação adequada; remoção de obstáculos, tapetes e fios; evitar cadeiras sem apoio; instalação de barras em banheiros e corrimão em escadas);
- Diagnóstico e tratamento de hipotensão ortostática, arritmia cardíaca, urgência miccional, diabetes *mellitus*, anemia grave e dor musculoesquelética crônica;
- Avaliação/correção da acuidade visual/auditiva e vigilância em pacientes com demência;
- Cuidado com pés (dor, deformidades, calosidades, unhas grandes) e preferir calçados fechados, salto baixo e com solados antiderrapantes;
- Gestão de polifarmácia (uso de 5 ou mais medicamentos), anti-hipertensivos, psicotrópicos, opioides, anticonvulsivantes e antiparkinsonianos; evitar ingestão excessiva de bebidas alcoólicas;
- Ajustes dos dispositivos de auxílio à marcha (bengalas e andador);
- Correção dos níveis de vitamina D (controverso para essa finalidade).

Selecionando candidatos ao tratamento farmacológico

Mulheres com alto risco de fratura, especialmente aquelas que experimentaram uma fratura recente, são os pacientes que mais se beneficiam para a terapêutica farmacológica da osteoporose. Recomendações largamente aceitas apontam que devem ser candidatos à terapia medicamentosa indivíduos com:[21,22]

- História de fratura vertebral ou de quadril;
- T-escore ≤ -2,5 na coluna vertebral e/ou colo femoral, após apropriada avaliação para osteoporose secundária;
- T-escore entre -1 e -2,5, e probabilidade de fratura em 10 anos ≥ 20% para qualquer fratura osteoporótica maior ou ≥ 3% para fratura de quadril.

Orientação geral para o tratamento farmacológico da osteoporose

O arsenal terapêutico para o manejo medicamentoso da osteoporose inclui agentes antirreabsortivos (inibem os osteoclastos), anabólicos (estimulam os osteoblastos) e medicamentos com ação dual (estimulam osteoblastos e inibem osteoclastos). Os agentes antirreabsortivos disponíveis abrangem os bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico), o denosumabe, o raloxifeno e a terapia de reposição hormonal estrogênio/progestágeno. A teriparatida é um fármaco anabólico, e o romosozumabe tem ação dual.

Na ausência de estudos de alta qualidade para comparar entre si os fármacos para o tratamento da osteoporose na mulher na pós-menopausa, a escolha baseia-se na eficácia, na segurança, no custo e na conveniência dos agentes e fatores próprios de cada paciente. Todos os pacientes devem ter níveis adequados de cálcio e vitamina D antes de iniciar o tratamento ou receber suplementação, se necessário.

Para o tratamento medicamentoso inicial da osteoporose nas mulheres na pós-menopausa, recomenda-se o uso dos bisfosfonatos orais em razão de sua eficácia, custo favorável e disponibilidade de dados de segurança de longo prazo. Como escolha inicial dos bisfosfonatos, sugere-se o alendronato ou risedronato. O ibandronato pode ser conveniente para pacientes com T-escore ≤ 2,5 na região vertebral, já que redução de fraturas de quadril e não vertebrais não foi estabelecida nos estudos com esse agente. Em caso de contraindicação ou intolerância aos bisfosfonatos orais, pode-se optar pelo ácido zoledrônico endovenoso ou o denosumabe. Para pacientes com osteoporose grave (T-escore ≤ -2,5 e fratura de fragilidade) que continuam a fraturar após 1 ano de uso de bisfosfonatos ou com fraturas atípicas com esses agentes, recomenda-se descontinuar os bisfosfonatos e trocar para um agente anabólico.

Para o tratamento da osteoporose de muito alto risco de fratura, recomenda-se um agente anabólico ou de efeito dual (teriparatida ou romosozumabe). Em razão de disponibilidade de dados de segurança de longo prazo e maior experiência acumulada com a teriparatida, esse fármaco pode representar a escolha inicial nesse cenário. Pacientes estratificados como de alto risco são aqueles com:

- T-escore ≤ -3,0 mesmo na ausência de fratura de fragilidade;
- T-escore ≤ -2,5 e fratura de fragilidade em vigência de tratamento;
- Fratura nos últimos 12 meses;
- Fraturas vertebrais múltiplas;
- Muito alto risco de fratura no FRAX®;
- Fraturas em uso de medicamentos com ação deletéria sobre o metabolismo ósseo (por exemplo, os glicocorticoides);
- Elevado risco de queda.

Para pacientes com osteoporose na pós-menopausa não mais experimentando fogachos, sem fraturas de fragilidade e com maior risco de fratura vertebral que de fraturas não vertebrais e de quadril, apresentando alto risco de câncer de mama, raloxifeno pode ser uma escolha terapêutica razoável.

Terapia de reposição hormonal estrógeno/progestágeno não é um tratamento de primeira linha para osteoporose na mulher pós-menopausa em razão de aumento do risco de câncer de mama, acidente vascular encefálico, tromboembolismo venoso e, talvez, doença coronariana. Discussão sobre possíveis indicações de terapia estrógeno/progestágeno em casos selecionados de osteoporose na mulher com idade < 60 anos e < 10 anos de menopausa, intensos sintomas vasomotores, indicação de outros fármacos antireabsortivos e com incapacidade de tolerar esses agentes estão fora do escopo desse capítulo.

Orientação pormenorizada e posicionamentos para o tratamento farmacológico da osteoporose pós-menopausa baseado em evidências de várias organizações de especialistas estão disponíveis, com acordo na maioria das recomendações e algumas discordâncias (National Osteoporosis Foundation - NOF, American College of Physicians - ACP, American Association of Clinical Endocrinologists – AACE e American College of Endocrinology – ACE).

Avaliação da resposta ao tratamento farmacológico da osteoporose

Monitorizar a resposta ao tratamento da osteoporose é importante para reconhecer pacientes que possam requerer uma mudança da terapia instituída. A avaliação da DMO por DEXA é usada para essa finalidade, mas não há consenso sobre a frequência ótima para realização do exame e nem o sítio preferido para monitorização. A maioria das diretrizes recomenda repetir a densitometria com 2 anos após o início da terapêutica e menos frequentemente após esse período, salvo em situações clínicas especiais. DMO estável ou aumentando é uma evidência de resposta terapêutica. Contudo a DMO não é um parâmetro individual suficientemente confiável para monitorizar a resposta terapêutica, principalmente em relação aos agentes antirreabsortivos, e alguns pacientes com DMO estável apresentam menos fraturas do que aqueles que cursaram com redução da DMO.[23] A redução da DMO ou a ocorrência de uma nova fratura em um paciente em tratamento regular para osteoporose deve deflagar uma avaliação adicional para fatores contribuintes, como baixa adesão ao tratamento, absorção gastrointestinal inadequada, administração inadequada de cálcio e vitamina D, e o desenvolvimento de um distúrbio com efeito esquelético adverso.[24]

A determinação laboratorial dos marcadores de remodelação óssea, como CTX e P1NP, é pouco utilizada na prática assistencial para monitorizar a terapia farmacológica da osteoporose, mas pode ser um recurso adicional, por exemplo, para avaliar adesão ao tratamento e condições clínicas que podem cursar com má absorção.

É importante ressaltar que a avaliação da adesão ao tratamento antecede a solicitação e interpretação dos métodos de monitorização da terapêutica da osteoporose.

Duração e sequência da terapia farmacológica da osteoporose

O tratamento da osteoporose deve se estender enquanto persistir o risco de fratura. Os bisfosfonatos se depositam na matriz mineral óssea e tem uma ação residual mesmo após o

paciente ter interrompido o uso da medicação. Bisfosfonatos são distintos de outros agentes para o tratamento da osteoporose porque seus efeitos positivos persistem por vários anos após sua descontinuação. Do ponto de vista de segurança, sabe-se que é seguro, pelo menos, o alendronato por 10 anos,[25] o risedronato por 7 anos[26] e o ácido zoledrônico por 6 anos.[27] Em 2014, uma força tarefa da The American Society for Bone and Mineral Research (ASBR) publicou recomendações para o uso de bisfosfonato sem longo prazo no tratamento da osteoporose de mulheres na pós-menopausa (figura 1).[28]

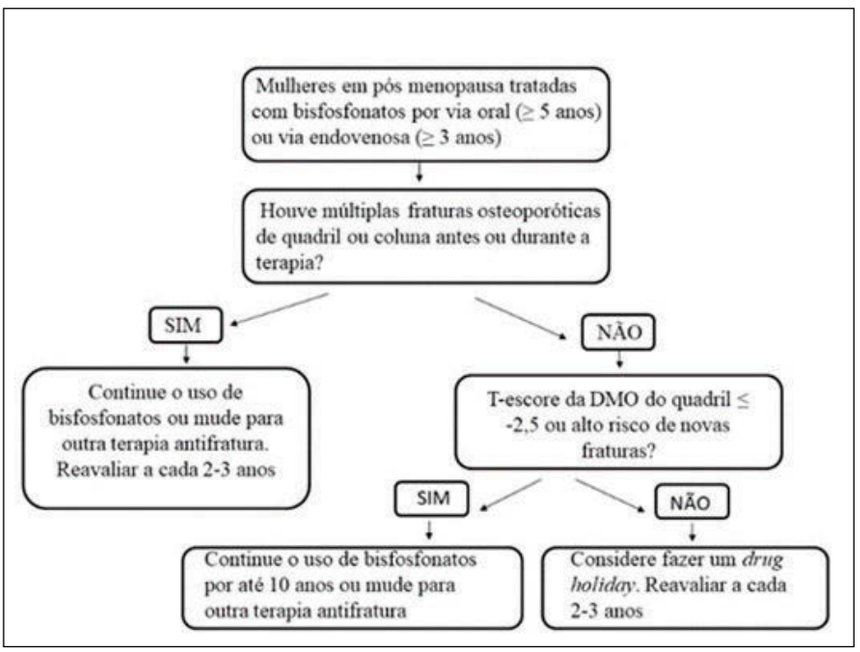


Figura 1. Algoritmo para o tratamento de mulheres na pós-menopausa em terapia de longo prazo com bisfosfonatos.
**Drug holiday* é definido como uma descontinuação do bisfosfonato por 3-5 anos.

Em razão do fato de que a duração do tratamento com teriparatida é limitada a 18 e 24 meses e o tratamento com romosozumabe deve ser realizado por até 12 meses, pacientes inicialmente tratados com um agente anabólico ou dual devem receber um agente antirreabsortivo (preferencialmente um bisfosfonato) após o término do seu uso para preservar os ganhos de massa óssea obtidos. Para mulheres que são incapazes de tolerar um bisfosfonato oral ou endovenoso, denosumabe ou raloxifeno são alternativas como agente pós-anabólico, a depender do risco de fratura, comorbidades, perfil de efeitos adversos e preferência do paciente.

Perfil prático dos agentes disponíveis para o tratamento da osteoporose na pós-menopausa

Bisfosfonatos

Bisfosfonatos são agentes antirreabsortivos cujo principal mecanismo de ação é a inibição da enzima farnesil pirofosfato sintase. São os agentes mais utilizados no tratamento da osteoporose,

já que são a primeira linha de tratamento para pacientes que preenchem critérios para tratamento farmacológico. Aumentam a DMO e são eficazes na prevenção de fraturas, embora a análise primária dos dados com ibandronato não demostrou prevenção de fraturas de quadril e não vertebrais.

Para pacientes com contraindicações ou incapacidade de usar os bisfosfonatos orais, recomenda-se bisfosfonatos com administração endovenosa (EV). Bisfosfonatos orais são contraindicados para pacientes com doenças esofageanas (acalásia, estenose, varizes e esôfago de Barret) e para pacientes com cirurgias bariátricas com anastomoses gastrointestinais, como a anastomose em Y de Roux. Bisfosfonatos de uso oral ou EV não podem ser indicados para pacientes com insuficiência renal crônica com taxa de filtração glomerular estimado < 30-35 ml/min. Necessitam ser administrados em dose específicas com diferentes intervalos entre as doses (70 mg oral/semanal para alendronato e 35 mg oral/semanal para o risedronato; 150 mg oral/mensal para o risedronato; 150 mg oral/mensal e 3 mg EV/trimestral para o ibandronato; 5 mg EV/anual para o ácido zoledrônico). Os bisfosfonatos orais apresentam baixa absorção (< 1%) e efeitos gastrointestinais frequentes, e, por essas razões, devem ser tomados atendendo a um ritual de cuidados na administração que minimizem os efeitos adversos gastrointestinais e otimizem a absorção. A administração EV do ácido zoledrônico pode gerar sintomatologia autolimitada *flu-like* (mialgia, artralgia, febre baixa e adinamia), geralmente nas primeiras 24-48 h após a primeira infusão, facilmente manejada com medicação sintomática. Osteonecrose de mandíbula e fraturas atípicas são ocorrências raras que demandam manejo específico.

Raloxifeno

É um agonista/antagonista de estrogênio administrado por via oral na dose de 60 mg/dia, com ações seletivas em tecidos específicos, produzindo ações benéficas do estrogênio em certos sítios (como osso e cérebro), mas atividade de antagonismo em outros tecidos (como mama e endométrio), cujo estrogênio pode ter efeitos negativos em longo prazo. É um fármaco antirreabsortivo com eficácia limitada para redução de fratura vertebral e com eficácia de redução de fraturas de quadril e não vertebrais não demonstradas. É considerado como uma alternativa nos casos em que o emprego de bisfosfonatos ou denosumabe não é apropriado para o tratamento de osteoporose de mulheres na pós-menopausa com necessidade de prevenção específica de fratura na coluna vertebral ou na situação de redução adicional do risco de câncer de mama. Todavia o raloxifeno aumenta o risco de eventos tromboembólicos e, possivelmente, dos fogachos associados à menopausa. Por essa razão, alguns autores argumentam que os seus benefícios são limitados em relação aos seus potenciais e aos sérios efeitos adversos.[29]

Denosumabe

É um agente biológico (anticorpo monoclonal humano), cujo mecanismo de ação é a inibição do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK-ligante). Denosumabe reduz de forma importante a remodelação óssea, aumenta a DMO em vários sítios esqueléticos e reduz o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. É administrado por injeção subcutânea de 60 mg a cada 6 meses, e sua eficácia na prevenção de fraturas é considerada alta

e de largo espectro, semelhante aos bisfosfonatos.[28] Seus efeitos adversos estão relacionados com casos incomuns de infecções cutâneas e com raros casos de hipocalcemia, reações de hipersensibilidade, fraturas atípicas e osteonecrose de mandíbula.[30]

O denosumabe é descrito como o agente de escolha para pacientes com insuficiência renal (é metabolizado pelo sistema retículo-endotelial), mas há uma advertência que há um maior risco de hipocalcemia em pacientes com *clearance* de creatinina de < 30 ml/minuto. O cálcio sérico deve ser monitorado, e hipocalcemia prévia é considerada uma contraindicação relativa, devendo o cálcio ser corrigido antes de iniciar a terapia com denosumabe.

Existe uma importante preocupação relacionada à rápida perda da DMO e potencial aumento do risco de fraturas vertebrais múltiplas após a descontinuação do denosumabe. Assim, é importante destacar a necessidade de adesão durante o seu uso e introdução de terapia sequencial com outro agente antirreabsortivo em caso de descontinuação do denosumabe para preservar os ganhos na DMO e reduzir os riscos de fratura.

Denosumabe é uma terapia valiosa com dados de segurança de pelo menos10 anos,[31] embora apresente custos mais elevados e menor experiência acumulada de longo prazo quando comparado aos bisfosfonatos orais.

Teriparatida

É um agente anabólico recombinante sintético formado a partir dos 34 primeiros aminoácidos do paratormônio (PTH 1-34). Leva a um aumento da DMO, especialmente da coluna vertebral, com maior conectividade trabecular e maior ganho de espessura cortical. Aumenta a DMO em vários sítios esqueléticos e é altamente efetivo na redução do risco de fratura vertebral e não vertebral.[32,33]

Teriparatida não deve ser considerada terapia inicial para a maioria dos pacientes. Deve ser indicada para indivíduos com muito alto risco de fratura ou com falência ou intolerância a outros agentes, inclusive pacientes com fratura típica ou atípica durante o uso de bisfosfonatos. É administrada em injeção subcutânea diária de 20 µg.

Os efeitos adversos da teriparatida são cefaleia, náusea, câimbras, hipercalcemia e hiperuricemia.[33] Está contraindicada em casos de malignidade óssea, radiação óssea, fosfatase alcalina elevada de causa desconhecida, hipercalcemia, gestação e amamentação, e deve ser usada com rigorosa supervisão em pacientes com insuficiência hepática, insuficiência renal avançada e litíase renal recorrente.

Embora a teriparatida seja altamente efetiva, sua utilização é mais limitada em razão do custo e da duração máxima aprovada de uso de até 2 anos. A descontinuação da teriparatida leva à perda de massa óssea, e, portanto, o término do tratamento com esse agente deve ser seguido de terapia sequencial antirreabsortiva para preservar os ganhos obtidos na DMO e, eventualmente, obter ganhos adicionais.

Romosozumabe

É um anticorpo monoclonal antiesclerostina. É um agente anabólico dual (efeito duplo sobre o osso aumentando a formação óssea e diminuindo a absorção óssea) que demonstrou produzir redução do risco de fratura vertebral, quadril e não vertebral.

Como a teriparatida, o romosozumabe não deve ser considerado como opção terapêutica inicial para a maioria dos pacientes e deve ser reservado para indivíduos com muito alto risco de fratura ou aqueles com intolerância ou falha à terapia para osteoporose com outros agentes, a despeito de adesão terapêutica.

Em um estudo, pacientes no grupo do romosozumabe apresentaram mais eventos cardiovasculares sérios como isquemia cardíaca e acidentes cerebrovasculares,[34], porém é necessária uma maior investigação para esclarecer a etiologia desses eventos. Até que esse tópico seja suficientemente esclarecido, é prudente evitar o uso de romosozumabe em pacientes com antecedente de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.

Romosozumabe é administrado em injeções mensais por via subcutânea (dose total/mês: 210 mg) com duração de tratamento recomendada de 12 meses. Após o término do tratamento com romosozumabe, os pacientes devem receber um agente antirreabsortivo (preferencialmente um bisfosfonato) para preservar os ganhos de massa óssea obtidos com esse agente.[35]

Nesse sentido, a osteoporose é uma condição silenciosa até a ocorrência da primeira fratura e pode resultar em consequências devastadoras para mulheres na pós-menopausa. Avaliação dos fatores de risco, determinação da DMO por densitometria (DEXA) e a estimativa da probabilidade de fraturas pelo FRAX® podem guiar o rastreamento, diagnóstico e tratamento da osteoporose. Adicionalmente às medidas não farmacológicas, um arsenal de agentes farmacológicos está disponível para seleção individualizada judiciosa, pesando riscos e benefícios. Novos estudos são necessários para responder a perguntas em temas ainda com baixo nível de evidência, bem como o desenvolvimento de novos agentes para necessidades não atendidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016 – Executive Summary. Endocr Pract. 2016;22(9):1111-1118.

2. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1761-7.

3. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001 Jan 17;285(3):320-3.

4. Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL. Manual Brasileiro de Osteoporose: Orientações Práticas para os Profissionais de Saúde. 1ed. São Paulo: Editora Clannad; 2021:17-22.

5. Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Oglesby A, et al. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment - a test analysis. J Bone Miner Res. 2004 Jun;19(6):906-13.

6. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995 Mar 23;332(12):767-73.

7. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994 Aug;9(8):1137-41.

8. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporos Int. 2014;25(5):1439-43.

9. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plaper PG, Mendonça LMC, Albergaria B-H, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(1):107-12.

10. Diab DL, Watts NB. Secondary osteoporosis: differential diagnosis and workup. Clin Obstet Gynecol. 2013 Dec;56(4):686-93.

11. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. Eur J Endocrinol. 2015 Sep;173(3):R131-51.

12. Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL. Manual Brasileiro de Osteoporose: Orientações Práticas para os Profissionais de Saúde. 1ed. São Paulo: Editora Clannad; 2021:49-52.

13. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women- The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Nutr J. 2009 Jan 29;8:6.

14. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. J Bone Miner Res. 1988 Jun;3(3):253-8.

15. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, Nieves JW, Singer AJ, Toth PP, et al. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: A clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. Ann Intern Med. 2016 Dec 20;165(12):867-868.

16. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(5):411-33.

17. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA. 2002;288(18):2300–2306.

18. Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2013 Jul;24(7):1937-50.

19. Payne RA, Abel GA, Simpson CR, Maxwell SR. Association between prescribing of cardiovascularand psychotropic medications and hospital admission for falls or fractures. Drugs Aging 2013 Apr;30(4):247-54.

20. Moreland B, Kakara R, Henry A. Trends in nonfatal falls and fall-related injuries among adults aged≥65 years - United States, 2012-2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(27):875.

21. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014 Oct;25(10):2359-81.

22. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;97(6):1802-22.

23. Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum. 1999 Jun;42(6):1246-54.

24. Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. Osteoporos Int. 2008 Oct;19(10):1363-8.

25. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004 Mar 18;350(12):1189-99.

26. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2004 Dec;75(6):462-8.

27. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2012 Feb;27(2):243-54.

28. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2016 Jan;31(1):16-35.

29. Qaseem A, Forciea M, McLean RM, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166(11):818-839.

30. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. Osteoporos Int. 2015 Dec;26(12):2773-83.

31. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomized FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(7):513-23.

32. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001;344(19):1434-41.

33. Hodsman AB, Kisiel M, Adachi JD, Fraher LJ, Watson PH. Histomorphometric evidence for increased bone turnover without change in cortical thickness or porosity after 2 years of cyclical hPTH (1-34) therapy in women with severe osteoporosis. Bone. 2000;27(2):311-8.

34. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427.

35. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3): dgaa048.

CAPÍTULO 26

INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO

Jussara Maria Valentim Cavalcante Nunes
Cinthia Christina Modesto Batista

A Sociedade Internacional de Continência (ICS) e a Sociedade Internacional de Uroginecologia (IUGA) definem incontinência urinária (IU) como condição na qual ocorre perda involuntária de urina. É uma queixa bastante frequente e que interfere negativamente na qualidade de vida das mulheres. Uma prevalência que varia de 5% em mulheres jovens a cerca de 50% nas idosas. A incontinência urinária de esforço (IUE) é a forma mais comum de queixa urinária e está presente em mulheres mais jovens, com maior incidência em mulheres de 45 a 49 anos. Já a incontinência de urgência é mais comum em mulheres mais velhas, com mais de 60 anos ou climatéricas, e pode estar associada a comorbidades que ocorrem com a idade.

O grande desafio do profissional é identificar e caracterizar o tipo de incontinência urinária. Isso será possível a partir de uma boa anamnese, identificando elementos cruciais para o diagnóstico, por esse motivo, faz-se necessária a intimidade com os sintomas relacionados a cada uma das incontinências. O impacto que a IU causa na vida da mulher será mandatório na urgência e na escolha do tratamento, sempre que possível, a paciente deve sair da consulta com propostas terapêuticas e muito bem informada sobre sua condição clínica.

Apesar de a IU ser uma doença sem desfechos letais, costuma ser condição de diagnóstico tardio, já que muitas vezes as pacientes ocultam seus problemas por vergonha, medo ou mesmo negligência com o autocuidado. Assim, não raro, a consulta costuma ocorrer quando já causou grandes transtornos na qualidade de vida das mulheres ou mesmo já causou patologias mais graves, como fraturas ósseas, depressão, isolamento social, disfunções sexuais, entre outras.

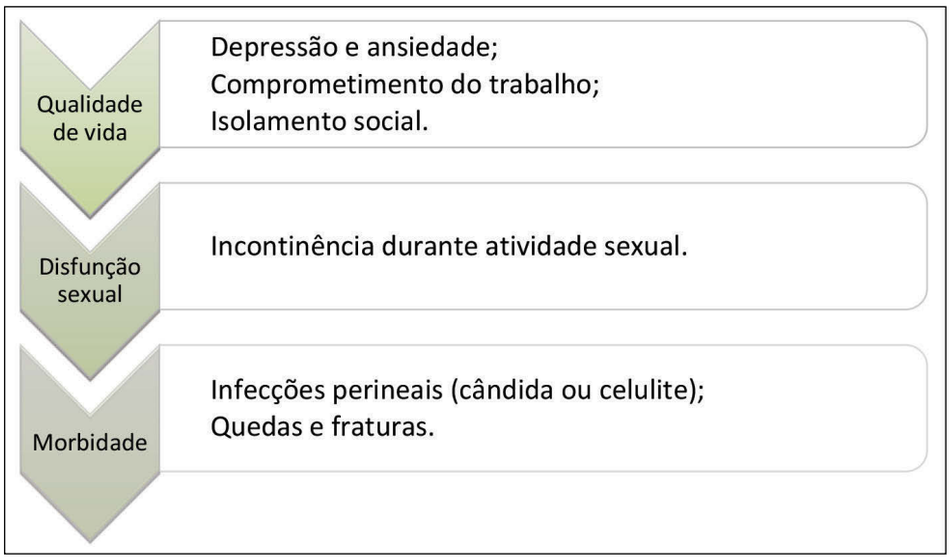


Figura 1. Repercussões da IU nas mulheres.

As manifestações clínicas são diversas. Sintomas como perda de urina aos esforços, como: pular, andar, correr e falar alto, são bem frequentes. Outra queixa comum é a urgência miccional caracterizada pelo desejo imperioso de urinar, culminando em perda de urina a caminho do banheiro. O despertar noturno para esvaziamento vesical, chamado de noctúria, costuma ser igualmente comum. Existe ainda a queixa relacionada à perda urinária durante a relação sexual e orgasmo. A caracterização de cada um dos sintomas, além da quantidade e frequência da perda, será importante para caracterização da gravidade e tipo de incontinência.

Existem quatro tipos de incontinência:

- Incontinência urinária de esforço: o sintoma inicial é a perda de urina quando a pessoa tosse, ri, faz exercício e movimenta-se;
- Incontinência urinária de urgência (IUU): mais grave do que a de esforço, caracteriza-se pela vontade súbita de urinar que ocorre em meio às atividades diárias, e a pessoa perde urina antes de chegar ao banheiro;
- Incontinência urinária mista (IUM): associa os dois tipos de incontinência acima citados, e o sintoma mais importante é a impossibilidade de controlar a perda de urina pela uretra;
- Incontinência urinária por transbordamento (IUT): perda de urina sem aviso ou por extravasamento (hesitação urinária, noctúria, fluxo lento).

Etiologia

A continência depende tanto da fisiologia da micção intacta (incluindo os componentes do trato urinário inferior, pélvico e neurológico) quanto da capacidade funcional intacta de se higienizar, sendo importante o conhecimento da anatomia pélvica para o entendimento da interação das estruturas musculares, o tecido conjuntivo e os ligamentos envolvidos no processo fisiopatológico relacionados com as disfunções do assoalho pélvico e a IUE. A etiopatogenia está relacionada a um processo complexo, com a integração de suporte anatômico, integridade muscular, suporte neural e função esfincteriana.

Figura 2. Fatores de risco para a IU.

Incontinência de esforço tem como mecanismos:

- Hipermobilidade uretral: se origina do suporte insuficiente da musculatura do assoalho pélvico e do tecido conjuntivo vaginal até a uretra e o colo da bexiga. Isso faz com que a uretra e o colo da bexiga percam a capacidade de fechar completamente contra a parede vaginal anterior. Com o aumento da pressão intra-abdominal (por exemplo, da tosse ou espirro), o tubo muscular da uretra não fecha, levando à incontinência;

- Deficiência esfincteriana intrínseca (DEI): é uma forma de incontinência urinária de esforço que resulta de uma perda de tônus muscular e mucosa da uretra intrínseca que normalmente mantém a uretra fechada. Em geral, resulta de dano neuromuscular e pode ser vista em mulheres que tiveram várias cirurgias pélvicas ou de incontinência. A DEI pode ocorrer na presença, ou ausência, de hipermobilidade uretral e geralmente resulta em grave vazamento urinário, mesmo com aumentos mínimos na pressão abdominal.

Acredita-se que a incontinência de urgência resulte da hiperatividade do detrusor, levando a contrações não inibidas (involuntárias) do músculo detrusor durante o enchimento da bexiga. Isso pode ser secundário a distúrbios neurológicos (por exemplo, lesão medular), a anormalidades da bexiga, microbioma da bexiga aumentado ou alterado, ou pode ser idiopático.

A incontinência por transbordamento é causada por hipoatividade do detrusor ou obstrução da saída da bexiga.

- A hipoatividade do detrusor pode ser causada pela contratilidade diminuída desse músculo. A função sensorial urotelial prejudicada também pode contribuir. Estudos sugerem que a contratilidade e a eficiência do detrusor diminuem com a idade. Outras etiologias incluem: danos nos músculos lisos devido à hiper distensão aguda, crônica, ou grave sustentada da bexiga, fibrose, baixo estado de estrogênio, neuropatia periférica (devido ao diabetes mellitus, deficiência de vitamina B12, alcoolismo) e danos ao detrusor espinhal;

- Obstrução da saída da bexiga geralmente é causada pela compressão externa da uretra. Isso pode ocorrer com miomas que obstruem a uretra, prolapso avançado de órgão pélvico (ou seja, além do hímen) ou sobrecorreção da uretra de cirurgia prévia do assoalho pélvico.

Diagnóstico

A avaliação inicial da incontinência urinária inclui caracterizar e classificar o tipo de incontinência, identificar condições subjacentes (por exemplo, distúrbio neurológico ou malignidade) que podem se manifestar como incontinência urinária e identificar causas potencialmente reversíveis de incontinência. Assim, é necessário:

- Investigar antecedentes pessoais e fatores de risco crônicos ou transitórios (obesidade, tabagismo, paridade, hipoestrogenismo, infecção urinária recorrente);
- Investigar padrão de atividade sexual;
- Investigar hábitos evacuatórios (constipação intestinal e incontinência anal);
- Investigar cirurgias prévias urológicas, abdominais, ginecológicas (histerectomia, cirurgia de prolapso e paridade (episiotomia, tipo de parto, parto instrumental);
- Classificação da incontinência (questionários padronizados);
- Busca por sintomas sistêmicos;
- Uso de medicamentos e doenças associadas (diabetes, condições neurológicas);
- Ingestão de álcool e cafeína;
- Questionário da qualidade de vida;
- Diário miccional.

O exame físico em uroginecologia deve incluir:

- Avaliação abdominal (presença de cicatrizes, tumores abdominais);
- Exame da genitália externa: anormalidades anatômicas e atrofia genital (deficiência de estrogênio); analisar a pele para identificar dermatites urêmicas demonstrando o uso frequente de absorventes ou de fraldas. A inspeção do meato uretral permite verificar a integridade, carúnculas e o prolapso de mucosa endouretral (comum em atrofias genitais por hipoestrogenismo);
- Avaliação da integridade neurológica do assoalho pélvico voltada para inervação sacral e lombar;
  Reflexos cutâneos sacrais:
  1. reflexo bulbocavernoso - estímulo do clítoris;
  2. reflexo anal - estimulação ou toque na pele do períneo causa contração do esfíncter externo anal.
- Introdução do espéculo: avaliar a presença de prolapso;
- Teste de esforço: poderá ser realizado em posição ginecológica, observando-se se há perda urinária pela uretra sincrônica, manobra de Valsalva ou tosse; esse teste deve ser realizado com a bexiga parcialmente cheia;

- Teste do cotonete: utilizado para detecção de hipermobilidade uretral; atualmente praticamente em desuso, por ser desconfortável e não acrescentar mudança na conduta terapêutica;
- Teste do absorvente ou pad test;
- Avaliação do volume residual pós-miccional;
- Avaliação da musculatura do assoalho pélvico; a contração e o relaxamento voluntários dessa musculatura podem ser observados na inspeção perineal e por palpação digital. Avaliação de força muscular estática e dinâmica.

Exames complementares

Considerando o diagnóstico da IU como essencialmente clínico, após a anamnese detalhada, exame físico completo, já podemos finalizar nosso raciocínio e elaborar uma proposta terapêutica. Devemos excluir algumas patologias que possam simular ou agravar a IU, assim a exclusão de infecções de trato urinário faz do sumário de urina o único exame complementar realmente necessário para instituição do tratamento.

- Sumário de urina e urocultura: para afastar infecções do trato urinário;
- Estudo urodinâmico: não é solicitado rotineiramente na avaliação inicial. É recomendado nas pacientes com dúvida diagnóstica, na IUT, sintomas neurológicos, falha do tratamento inicial, suspeita de dificuldade miccional associada ou que necessitarão de procedimentos invasivos.

Tratamento

Para iniciar o tratamento, o que importa é a junção de uma boa anamnese, exame físico, sintomas específicos e como interfere na qualidade de vida da mulher, por exemplo, pacientes que apresentam IUE apenas durante atividade física poderão ser conduzidas de formas distintas, pois a interferência na qualidade de vida de uma professora de educação física é muito maior do que uma mulher que pratica atividade física 3 vezes por semana.

Tratamento de primeira linha

Mudanças comportamentais representam a primeira linha de tratamento de pacientes portadoras de incontinência urinária. Dentre elas, estão:

- Estimular mulheres obesas com incontinência urinária a perder peso;
- Orientar redução da ingestão de cafeína e bebidas alcoólicas, o que melhora os sintomas de urgência e frequência, mas não de incontinência;
- Instruir a otimização da ingestão hídrica e controlar a ingesta excessiva, principalmente, à noite;
- Cessar tabagismo;
- Tratar constipação;
- Modificar fatores contribuintes: medicamentos e condições médicas.

Fazem parte também do tratamento conservador os exercícios dos músculos do assoalho pélvico (Kegel). Além da terapia supervisionada do assoalho pélvico, cones vaginais ponderados, biofeedback, terapia com estrogênio vaginal tópico (nas pacientes peri e pós-menopausa). Devendo destacar que a fisioterapia do assoalho pélvico deve ser assistida por um profissional especializado na área, e para considerar falha terapêutica, são necessárias no mínimo 20 sessões. Os tratamentos de primeira linha podem ser associados.

Tratamento medicamentoso

É instituído após tentar terapia conservadora por pelo menos 6 semanas, e a paciente não apresentar melhora do quadro clínico. Nenhuma terapia farmacológica foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento da incontinência de esforço em mulheres, embora vários medicamentos tenham sido avaliados.

Quadro 1. Tratamento medicamentoso na IUU.

CLASSE DO MEDICAMENTO	
ANTIMUSCARÍNICOS	- Principais fármacos: darifenacina, oxibutinina, solifenacina e darifenacina; - Baixas taxas de cura; - Inicia com dose mais baixa e reavalia após 2 semanas; - Se efeitos colaterais ou atingir dose máxima = mudar para outro antimus carínico; - Contraindicações: taquiarritmias não controladas, miastenia gravis, retenção gástrica e glaucoma estreito de ângulo fechado; - Efeitos colaterais: boca seca, constipação, taquicardia e palpitações.
BETA-ADRENÉRGICO	- Fármaco: Mirabegron (agonista dos receptores β3 adrenérgicos); - Medicação inicial para as que não respondem, não toleram ou possuem alguma contraindicação aos antimuscarínico; - Melhor tolerância e eficácia elevada; - Maior custo; - Dose 25 mg/dia, podendo ser aumentado para 50mg/dia após 2-4 semanas; - Menos boca seca e constipação; - Contraindicação: hipertensão grave ou descontrolada; - Pode ser usado em associação com antimuscarínico.

A terceira linha de tratamento para IUU, após uso de medicação sem resposta ou pacientes que não toleram seu uso, tem como opções:

- Injeção de toxina botulínica no músculo detrusor;
- Estimulação percutânea do nervo tibial;
- Neuromodulação sacral.

Quadro 2. Ficha técnica dos antimuscarínicos.

Fármaco	Cloridrato de oxibutinina (5mg)	Tartarato de tolterodina (4mg)	Succinato de solifenacina (5 mg a 10mg)	Bromidrato de darifenacina (7,5 mg e 15mg)
Nome Comercial	Retemic®; Incontinol®.	Detrusitol® LA.	Impere®; Samile®; Urgisin®; Vesicare®; Vexica®.	Enablex®; Fenazic®.
Seletividade	Afinidade pelos receptores M1, M3 e glândulas salivares.	Não seletivo, porém tem mais afinidade pelos receptores muscarínicos do que pelas glândulas salivares e intestino.	Maior afinidade para M1 e M3.	Mais seletivo para M3.
Posologia	1 comprimido 5 mg 12/12 ou 8/8h.	4 mg em dose única diária. Pode ser diminuída para 2 mg baseado na tolerância individual.	5 mg uma vez ao dia. Se a dose de 5 mg for bem tolerada, pode ser aumentada para 10 mg uma vez ao dia.	A dose inicial recomendada é de 7,5 mg ao dia. Para pacientes que necessitam de maior alívio de sintomas, a dose pode ser aumentada para 15 mg ao dia. A dose terapêutica máxima diária recomendada é de 15 mg/dia.
Observações	- Elevada taxa de abandono devido à boca seca; - Desvantagem por não apresentar dose única.	- Menos boca seca e constipação do que oxibutinina.	- Baixa incidência de boca seca.	

Tratamento cirúrgico

Para os casos de IUE e IUM, existe a sustentação da uretra média com tela de polipropileno. Podendo ser de dois tipos: sling transobturatório e retropúbico. As duas técnicas apresentam altas taxas de sucesso terapêutico, tanto em variáveis subjetivas (melhora das queixas da paciente) quanto em objetivas. O tipo de Sling utilizado na IUE vai depender da caracterização da incontinência, da gravidade, do volume de perda urinária e da habilidade do cirurgião. A pressão de perda urinária que outrora foi muito utilizada para caracterização de que a deficiência esfincteriana seria aquela com pressões abaixo de 60 cmH2O e a hipermobilidade de colo vesical quando as pressões fossem acima de 90 cmH2O, hoje já não se usa, podendo considerar essa classificação como arbitrária. Muitos estudos e serviços no mundo ainda utilizam a pressão de

perda < 60 cmH2O como um indicativo de deficiência esfincteriana, essa medida indica a resistência uretral ao esforço abdominal, o que seria uma maneira de quantificar a intensidade da perda ou gravidade da incontinência. Na revisão sistemática realizada pela International Continence Society (ICS) em 2016, são citados vários estudos que não encontraram correlação entre pressão de perda e a intensidade da IUE. Outros estudos também foram incapazes de demonstrar que o valor de pressão de perda isolado é parâmetro de sucesso/ insucesso de cirurgias como sling retropúbico ou transobturatório em pacientes com IUE. Portanto, segundo consenso da ICS (2016), não se recomenda a escolha da técnica cirúrgica para tratamento da IUE usando como referência a pressão de perda no urodinâmico. Recomenda-se a caracterização da clínica da paciente, associada a outros parâmetros, inclusive os urodinâmicos.

Assim, como não existe consenso, a preferência pela escolha de sling retropúbico nas pacientes com incontinência urinária mais grave e nos casos de recidiva e pelo transobturatório nos casos de incontinência urinária mista e com pressões de perda mais elevadas, pode ser uma opção individualizada de cada serviço ou grupo.

A Colpossuspensão de Burch foi utilizada por muitos anos como a técnica padrão ouro, com alta taxa de cura, sendo substituída pelos slings de uretra média. Já que os slings necessitam de menor tempo de cirurgia, menor complicação cirúrgica e menor tempo de internação, sendo os resultados semelhantes para ambos.

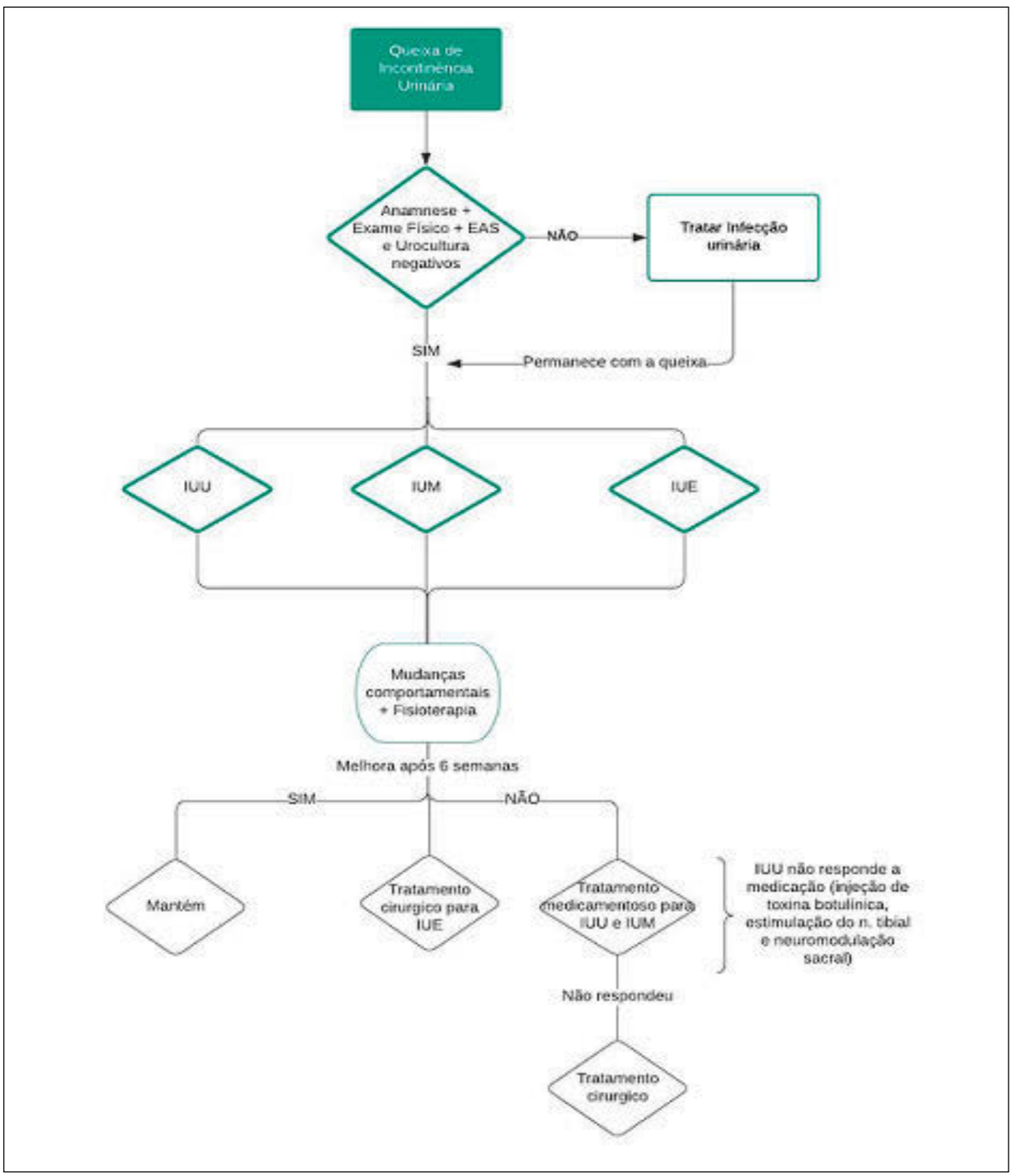
Pacientes com IUU, cujos sintomas persistem apesar de outras terapias, devem ser avaliados por um urologista para considerar cirúrgicas como última opção de tratamento. Isso pode incluir cistoplastia de aumento, desvio urinário ou colocação de um cateter suprapúbico.

Quadro 3. Tipos de Sling.

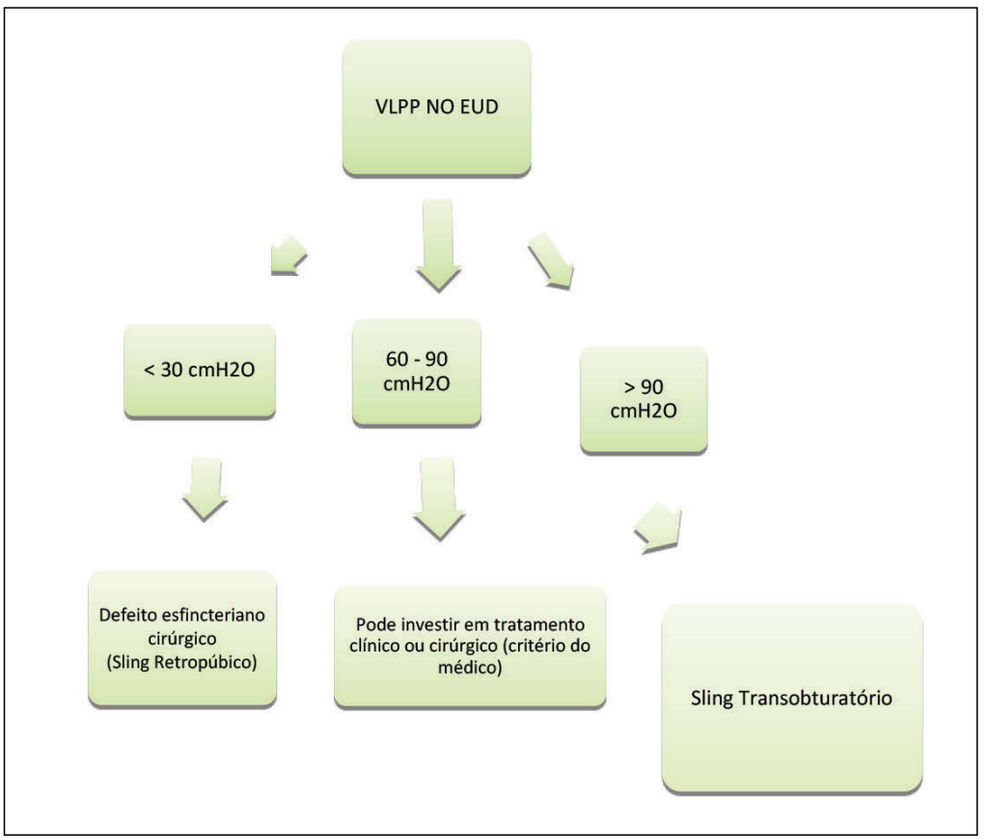
Transobturatório	**Retropúbico**	**Mini-Sling**
- Utiliza o espaço transobturatório; - Menor chance de retenção urinária; - Não necessita de cistoscopia após cirurgia.	- Mais eficaz na deficiência esfincteriana intrínseca; - Maior chance de retenção urinária e perfuração vesical; - Necessário cistoscopia após a cirurgia.	- Pouca evidência; - Utilizado para casos com pressão de perda alta; - Única incisão.

FLUXOGRAMA

Fluxograma 1: Manejo da paciente com IU.



Fluxograma 2. Tratamento cirúrgico na IUE de acordo com VLPP no estudo urodinâmico (EUD), ainda utilizado em muitos serviços, porém não recomendado pela ICS.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Castro R. A, Arruda R. M, Souza R. C. **Incontinência urinária de esforço**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no. 4/ Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal).

LASMAR, R.B. et al. **Tratado de Ginecologia**. 1. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

OLIVEIRA, E. et al. Avaliação dos fatores relacionados à ocorrência da incontinência urinária feminina. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 6, p. 688-690, 2010.

Stewart, Emily S Lukacs. **Evaluation of women with urinary incontinence** disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-women-with-urinary-incontinence?search=incontinence%20urinary&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

Stewart, Emily S Lukacs. **Treatment of urgency incontinence/overactive bladder in women** disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-urgency-incontinenceoveractivebladderinwomen?search=incontinence%20urinary&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4.

Stewart, Emily S Lukacs. **Treatment of urinary incontinence in women** disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-urinary-incontinence-in-women?search=incontinence%20urinary&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.

Stewart, George Flesh. **Urodynamic evaluation of women with incontinence** disponivel em: https://www.uptodate.com/contents/urodynamic-evaluation-of-women-withincontinence?search=avalia%C3%A7ao%20urodinamica&source=search_result&selectedTitle=1~72&usage_type=default&display_rank=1.

Stewart, J.Eric Jelovsek **Surgical management of stress urinary incontinence in women: Choosing a type of midurethral sling** disponível em: https://www.uptodate.com/contents/surgical-management-of-stress-urinary-incontinence-in-women-choosing-typeofmidurethralsling?search=incontinence%20urinary&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7.

Stewart, J.Eric Jelovsek. **Surgical management of stress urinary incontinence in women: Preoperative evaluation for a primary procedure** disponível em: https://www.uptodate.com/contents/surgical-management-of-stress-urinary-incontinence-in-women-preoperative-evaluation-for-a-primary-procedure?search=incontinence%20urinary&source=-search_result&selectedTitle=13~150&usage_type=default&display_rank=13.

CAPÍTULO 27

CONTRACEPÇÃO HORMONAL

Maria Castelo Branco Rocha de Deus

1. INTRODUÇÃO E EVOLUÇÃO DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS (CH)

Os atuais contraceptivos hormonais (CH) trouxeram um inestimável avanço ao planejamento familiar e em especial à qualidade da vida reprodutiva e social das mulheres. Em agosto de 1960, a Agência Federal Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos declarou que o medicamento enovid, usado há três anos para tratar desordens menstruais, teria uso seguro como contraceptivo.[1] Assim, foi aprovada a comercialização da primeira pílula hormonal de controle de natalidade do mundo. O contraceptivo Enovid era composto de estrogênio (150 mcg de mestranol) e de progestagênio (10 mg de noretinodrel).[1] O uso das primeiras formulações orais contraceptivas relacionou-se a elevadas taxas de eventos cardiovasculares, destacando-se os fenômenos tromboembólicos, o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Os efeitos metabólicos dos progestagênios poderiam também contribuir para o aumento do risco de reações cardiovasculares associadas à combinação de estrogênio-progestagênio. Em 1961, na Europa, foi liberada a pílula anovlar com menor dosagem hormonal (50 µg de etinilestradiol (EE) e 4 mg de noretisterona.[2] Em 1974, com o advento dos contraceptivos hormonais combinados orais (CHCO) contendo 30 µg de EE, as taxas observadas de tromboembolismo venoso foram similares entre usuárias e não usuárias de CHCO.[2,3] Nos anos 1980, foram introduzidos os contraceptivos hormonais compostos somente de progestagênios (CHP); na mesma década, o FDA reconheceu os efeitos benéficos dos CHCO sobre a saúde da mulher, incluindo a diminuição de risco para o câncer de ovário e do endométrio.[1] Nas últimas três décadas, entre os novos avanços contraceptivos destacaram-se as composições combinadas com baixas dosagens de estrogênios (20 µg e 15 µg de EE), objetivando uma maior tolerância e seguridade do uso; na década de 1990, a dose de 20 µg de EE em associação a novos progestagênios (gestodeno e desogestrel) representou um passo importante no avanço dos CHCO.[4]

Pautas extendidas de uso 24/4 e 84/7 permitiram à mulher menor perda sanguínea ao ano. Novos avanços contraceptivos continuaram a acontecer, como a descoberta de novos

progestagênios (dienogest, drosperinona, acetato de nomegestrol, trimegestona, nestorona),[5,6] o uso de estrógenos naturais nos CHCO (17 beta estradiol e valerato de estradiol), contraceptivos hormonais combinados (CHC) com novas vias de administração (injetável, transdérmica, vaginal) e contraceptivos hormonais reversíveis de longa duração (LARCs).[1] Mais recentemente, em 2021, foi lançado no Brasil um contraceptivo somente de progestagênio (4 mg drosperinona) a ser usado de forma cíclica diversa dos demais que são usados de forma contínua.[7] Além das formas contraceptivas atuais, estudos em busca de novos métodos continuam sendo desenvolvidos; um novo contraceptivo composto de estetrol, estrogênio que só é encontrado no feto, está em fase final de pesquisa.[8]

2. EFICÁCIA DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

A eficácia de um contraceptivo é dada pelo Índice de Pearl que corresponde ao número de gestações não desejadas a cada 100 mulheres / ano em uso do contraceptivo.[9] Os índices de falhas dos diferentes CH podem ser observados no quadro 1.[9,10,11] O aconselhamento prévio à escolha do método é um dos mais importantes fatores para a continuidade do uso pela usuária.[11]

Quadro 1.[9,10,11]Eficácia dos CH (Índice de Pearl).

Método	Uso perfeito	Uso típico	Continuidade do método após 1 ano (%)
CHC oral	0,3	9	67
Adesivo e anel vaginal	0,3	9	67
CHC injetável mensal	0,3	3	60
CH de progesterona	0,3	9	67
DIU levonorgestrel	0,2	0,2	80
Implante de etonogestrel	0,05	0,05	84
Injetável trimestral	0,2	6	56

3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DA OMS PARA USO DOS CH

Os critérios de elegibilidade da OMS para a prescrição dos CH são baseados em evidências científicas[12] e atualizadas periodicamente. (quadro 2)[12]

Quadro 2.[12] Critérios de elegibilidade da OMS para uso dos CH.

Categoria	Avaliação Clínica
1	O método pode ser usado sem restrições.
2	O método, em geral, pode ser usado sem restrições. As vantagens, comumente, superam os riscos.
3	O método, em geral, não deve ser usado. Os riscos possíveis e comprovados superam os benefícios.
4	O método não deve ser usado, pois apresenta risco inaceitável.

4 COMPOSIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

O EE é o estrogênio usado na maior parte dos CH.[13] Os progestagênios dos contraceptivos são provenientes de três grupos: os derivados da 17-alfa-hidroxiprogesterona (17-OH-P), os derivados da 19-nortestosterona e o derivado da espironolactona (Figura 1).[1,13] Quimicamente, os progestagênios relacionados à progesterona são denominados de pregnanos, e os derivados da 19-nortestosterona denominam-se estranos ou gonanos. O dienogeste é considerado quimicamente híbrido, do tipo pregnano/estrano.

Figura 1.[1,13]Composição Hormonal dos CH.

Os CH são classificados de acordo com a sua composição hormonal em combinados se compostos de estrogênio e progestagênio (CHC), e em contraceptivos compostos, somente de progestagênio (CHP).

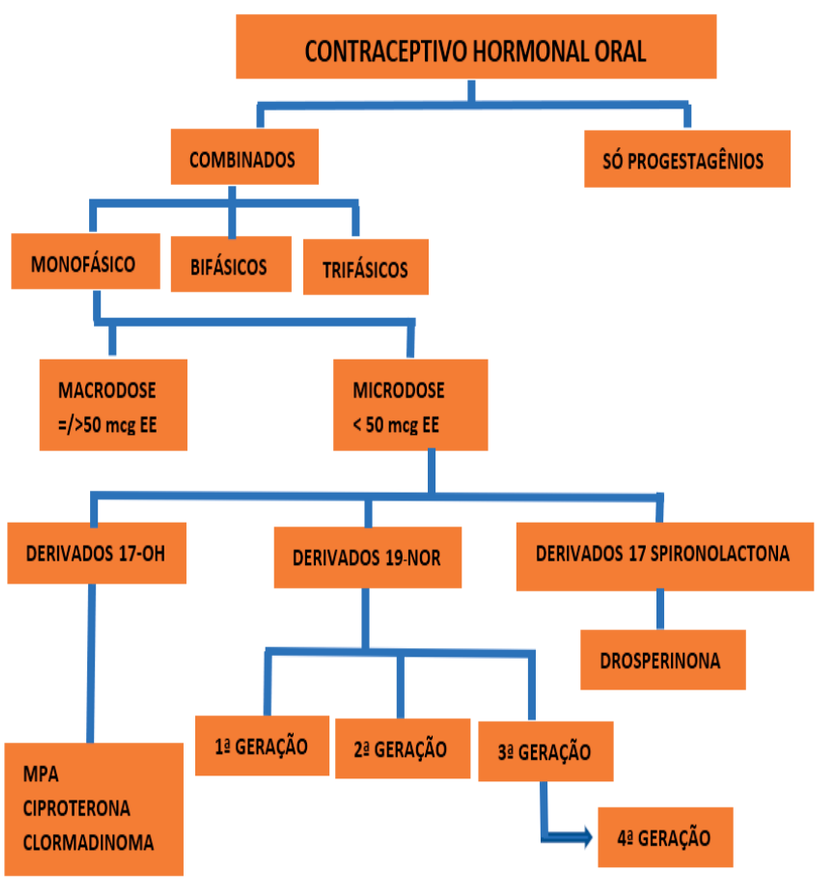
5. CONTRACEPTIVOS HORMONAIS COMBINADOS

Os CHC estão entre os medicamentos mais estudados no arsenal terapêutico mundial, sendo hoje considerados altamente seguros. Segundo a via de administração, podem ser orais, transdérmicos, vaginais e injetáveis.

5.1 CHC USADOS POR VIA ORAL

A composição hormonal ao longo do ciclo classifica-os em: monofásicos, quando há uma associação contínua da mesma composição e dose dos produtos em todas as drágeas; as mais comuns apresentam 21 comprimidos; mais recentemente surgiram as monofásicas contínuas de 28 comprimidos e os contraceptivos com composições combinadas de baixas doses de EE (20 µg e 15 µg), objetivando uma maior tolerância e seguridade do uso; pautas estendidas de uso (24/4 e 84/7) permitiram à mulher benefícios clínicos como menor perda sanguínea ao ano.[14]

Figura 2.[13,14,15]Composição dos CH Combinados Orais.



Nas composições bifásicas e trifásicas, há variações na dose dos esteroides ao longo do ciclo, tentando mimetizar a esteroidogênese ovariana;[13,14,15]os bifásicos contêm dois tipos de comprimidos ativos, de diferentes cores, com os mesmos hormônios em proporções diferentes, e os trifásicos contêm os mesmos hormônios, mas em três doses diferentes ao longo do ciclo; devem ser tomados na ordem indicada na embalagem.[15]

De acordo com a dose estrogênica, os CHCO são considerados de alta ou baixa dose.[13] As pílulas que contêm doses abaixo de 50 µg de EE são classificadas como de baixa dose; há contraceptivos com 50, 35, 30, 20 e 15 µgde EE. (figura 2)[13,14,15] Pode-se utilizar o termo "ultrabaixa dose" para as formulações estrogênicas de 20 µg e 15 µg de EE, no entanto essa classificação não é universalmente aceita.[1] A partir de 2010, além do EE, os estrogênios naturais 17 beta estradiol e valerato de estradiol passaram a fazer parte de formulações nas doses de 15 µg a 35 µg.[1,13]

A geração do contraceptivo é dada pelo progestagênio nele contido. Com o desenvolvimento e introdução das novas formulações de progestinas, os CHCO foram considerados de primeira a quarta geração de acordo com o tipo de progestagênio associado. As novas formulações se ligam seletivamente aos receptores de progesterona e responderiam pelos benefícios não contraceptivos dos atuais CHC orais.[3] Há autores que classificam CHCO de "quarta geração" os que contêm na sua composição doses de EE < 50 µg e um dos progestagênios: drosperinona, clormadinoma ou ciproterona.

5.1.1 Mecanismo de ação. Efeitos adversos e metabólicos

Contraindicações

Exercem seu efeito contraceptivo pela inibição das gonadotrofinas hipofisárias, impedindo a ovulação. O componente estrogênico não só inibe a produção das gonadotrofinas, mas também altera as secreções e a estrutura celular do endométrio, potencializando a ação do progestagênio por meio do aumento dos receptores de progesterona intracelulares. O progestagênio previne a ovulação ao suprimir o pico de LH, modifica o muco cervical, tornando-o hostil à espermomigração e altera a contratilidade das tubas, interferindo no transporte ovular.[3]

Os efeitos adversos mais comuns são relativos ao estrogênico: náuseas e vômitos, cefaleia, irritabilidade, mastalgia e cloasma. Em relação ao progestagênio, os mais comuns incluem fadiga, aumento do apetite, aumento de peso, acne, oleosidade da pele e sangramento uterino irregular.[16]

As alterações metabólicas resultantes do uso dos CHCO são:

A) Pressão Arterial - o EE aumenta a síntese hepática de angiotensinogênio, que, por sua vez, eleva a pressão arterial sistêmica a partir do sistema renina-angiotensina-aldosterona.[17] Em mulheres saudáveis e normotensas, essa alteração não provoca repercussões clínicas.[18]

B) Metabolismo dos Carboidratos - o estrogênio induz resistência à insulina sem impacto significativo no metabolismo glicídico de mulheres saudáveis e não diabéticas.[18]

C) Sistema Hemostático - os CHCO induzem ao aumento da resistência à proteína C ativada, colaborando para um estado pró-trombótico. Duplicam a sextuplicam o risco relativo de trombose venosa profunda se comparadas a não usuárias de CHC, dependendo da dose do EE e do P associado.[18]

De acordo com os critérios de elegibilidade da OMS, (quadro 2),[12] as situações clínicas consideradas contraindicações absolutas (categoria 4) para o uso dos CHC são: TVP/EP atual ou pregressa, independente de uso de anticoagulante; trombofilia conhecida; cirurgia maior com imobilização prolongada; lupus eritematoso sistêmico com anticorpo antifosfolípede positivo ou desconhecido; doença valvular complicada com hipertensão pulmonar, fibrilação atrial ou endocardite bacteriana; tabagismo (>15 cigarros por dia); doença cardíaca isquêmica atual ou pregressa; hipertensão arterial sistêmica descompensada (sistólica >160 mmHG ou diastólica > 100 mmHg); hipertensão arterial sistêmica associada à doença vascular; múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular; AVC atual ou pregresso; enxaqueca com ou sem aura em > 35 anos; câncer de mama atual; diabetes *mellitus* complicada com nefropatia, retinopatia, neuropatia ou outra vasculopatia ou doença ativa há mais de 20 anos; cirrose descompensada, adenoma hepatocelular e hepatoma (categoria 3 se injetável); lactantes nos primeiros 6 meses pós-parto e puérpera não lactante com fatores de risco para TVP nos primeiros 21 dias.[12]

5.1.2 Escape recorrente no uso dos CHC por via oral

O sangramento uterino anormal (escape) pelo uso do CHCO é considerado de causa iatrogênica e representa a segunda causa de abandono do método.[19] A atuação clínica constitui um desafio. É necessário orientar a usuária quanto à possibilidade da ocorrência de sangramento de escape, em especial nos primeiros três meses de uso e que os benefícios do método podem superar o inconveniente do escape. O uso de algumas substâncias associadas ao uso do CHCO (antibióticos, anticonvulsivantes e outras drogas como metronidazol, fluoxetina, fluconazol, vitamina C, entre outras) podem favorecer a produção de substâncias indutoras de enzimas hepáticas que diminuem a concentração sérica de EE, sendo responsáveis pela ocorrência do sangramento.[19,20] A orientação medicamentosa seria prescrever um contraceptivo com maior dose de estrogênio, até uma dose máxima de 35 µg; não há evidência clínica de que o aumento da dose ou a mudança do progestagênio do contraceptivo melhore o sangramento, podendo haver uma resposta individual. Não havendo resposta após um período de observação de três meses, estaria indicada a mudança do método ou da via de administração.[20]

5.2 CH COMBINADOS TRANSDÉRMICOS (CHCT)

O adesivo transdérmico é um contraceptivo monofásico aprovado para uso pelo FDA, em 2001.[21] Entre os benefícios, está a praticidade da aplicação, o uso semanal, não ter a primeira passagem hepática, não interferir na absorção gastrointestinal e ser um método de liberação hormonal controlada mantendo os níveis hormonais constantes. O primeiro adesivo deve ser

aplicado no primeiro dia do ciclo menstrual e deve ser trocado a cada 7 dias, totalizando 21 dias de uso seguidos por 7 dias de pausa.[21]

5.2.1 Mecanismo de ação. Efeitos adversos

O CHCT previne a concepção de forma semelhante aos CHCO, pela supressão da ovulação e por causar outras alterações como mudanças no muco cervical que se torna hostil à penetração dos espermatozoides e alterações na histologia e na espessura endometrial.[21]

Os efeitos adversos do uso do CHCT são similares aos relatados com o uso dos CHCO, exceto as reações que podem ocorrer no local de aplicação como prurido, edema e hiperemia. Essas queixas podem ocorrer em aproximadamente 17% das usuárias, mas apenas 2% delas deixarão de usar o método por esse motivo.[21] Quanto à adesividade do sistema transdérmico, estudos comprovam que o descolamento ocorre em cerca de 4,7 %, sob condições variadas, observadas na vida diária de uma mulher ativa, incluindo exercícios, natação ou banhos de banheira.[21]

5.2.2 CHCT disponível no Brasil

O único CHCT comercializado no Brasil tem o nome de Evra; foi desenvolvido para prover uma liberação contínua de norelgestromina e de EE na corrente sanguínea durante 7 dias de uso. O sistema transdérmico possui uma área de contato de 20 cm², contendo 6,0 mg de norelgestromina (principal metabólito ativo do norgestimato, um progestagênio pouco androgênico) e de 0,60 mg de EE.[21] O adesivo libera 33,9 µg/dia de EE e 203 µg/dia de norelgestromina.[21] Um patch que libera EE/LNG (nome comercial Twirla) foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA em 2020.[22] O adesivo libera aproximadamente 30 µg de EE e 120 µg de LNG por dia, o que é semelhante às pílulas anticoncepcionais orais da mesma dose. O adesivo cobre 28 cm^2 e consiste em 5 camadas, com as 2 camadas mais internas contendo os ingredientes ativos.[23]

5.3 CHC DE USO VAGINAL (CHCV)

O CHCV, também conhecido como anel vaginal, é do tipo monofásico, de fácil aplicação, uso mensal, não tem a primeira passagem hepática, não causa interferência gastrointestinal na absorção e tem a possibilidade de levar a uma liberação hormonal controlada mantendo níveis séricos constantes.[24] Os anéis vaginais contraceptivos hormonais oferecem os mesmos benefícios que os outros métodos combinados de estrogênio-progesterona, mas têm a vantagem de não ser necessária a adesão diária ou semanal do usuário.

5.3.1 Mecanismo de ação. Efeitos adversos

Apresenta mecanismo de ação semelhante aos CHCO.[24] Seu efeito contraceptivo mais importante é a inibição da ovulação, mas também interfere no espessamento do muco cervical,

altera a contratilidade tubárea e diminue o trofismo endometrial.[24] A retirada ou ausência do anel da vagina por mais de 3 horas poderá reduzir a eficácia, porém, se ocorrer um esquecimento, ele poderá permanecer no meio vaginal sem afetar sua eficácia até 4 semanas.[24]

Os efeitos adversos relatados pelo uso do CHCV são similares aos relatados com outros CHC,[17] no entanto podem ocorrer alguns efeitos colaterais locais durante o uso do anel vaginal: desconforto vaginal, expulsão do anel e desconforto durante a relação sexual.

5.3.2 CHC de uso vaginal disponível no Brasil

O único CHCV disponível comercialmente no Brasil é o "nuvaring". É um anel flexível, transparente, com um diâmetro externo de 54 mm e espessura de 4 mm. Contém 2,7 mg de EE e 11,7 mg de etonogestrel com liberação diária de 15 µg / dia de EE e 120 µg de etonogestrel, por um período de 3 semanas.[25,26] O anel deve ser inserido profundamente na vagina entre o 1º e 5º dia da menstruação, mesmo que o sangramento ainda não tenha cessado; as usuárias devem ser orientadas a retirar o anel a cada 21 dias, fazer intervalo de uma semana e reinserir um novo anel, preferencialmente no mesmo dia da semana e horário em que foi removido o anterior.[26]

5.4 CHC INJETÁVEIS (CHCI)

A aplicação dos CHCI deve ser realizada a cada 30 dias, são administrados por via intramuscular, preferencialmente nas nádegas e iniciados entre o 1º e o 5º dia do ciclo menstrual, com aplicações a cada 30 dias. Não é recomendado massagear ou colocar bolsa de água quente no local da aplicação. Entre as vantagens, destacam-se a facilidade de uso, a comodidade da aplicação e a preservação do sangramento semelhante ao do fluxo menstrual típico.

5.4.1 Mecanismo de Ação. Efeitos adversos

A ação anticonceptiva possui o mesmo mecanismo dos CHCO: inibição da ovulação e espessamento do muco cervical, dificultando a passagem dos espermatozoides;[3] o progestagênio atua sobre o eixo neuroendócrino, inibindo a ovulação pelo bloqueio do pico do LH, que permanece em seus níveis basais. Secundariamente, são observadas também atividades sobre o muco cervical, o endométrio e sobre a peristalse tubária, ampliando seu potencial anticonceptivo.[3]

Os efeitos adversos são similares aos relatados com outros CHC.[17] São citadas como desvantagens: a rejeição às injeções repetidas e as possíveis alterações na periodicidade do sangramento observadas por algumas usuárias.

6 CH SOMENTE DE PROGESTERONA (CHP)

O início do uso de CHP se deu na década de 1960.[27] Essas formulações eram uma alternativa clínica para as usuárias que tinham intolerância aos CHCO ou eram portadoras de fatores

de risco para o uso deles.[12] Os primeiros CHP apresentaram barreiras significativas referentes ao perfil do ciclo menstrual, muitas vezes devido ao esquecimento da tomada da pílula. São referidos como desvantagens os sangramentos não programados ou invasivos, mais observados com o uso do implante e menos frequentemente com o uso do DIU-LNG.[28] Tanto o implante de etonogestrel quanto o do DIU-LNG fornecem anticoncepção de longa duração extremamente eficaz, enquanto as injeções e as pílulas são altamente eficazes se tomadas regularmente e usadas de acordo com as orientações da prescrição.

6.1 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, COMPOSIÇÃO, USO E EFICÁCIA

Atualmente no Brasil, os CHP estão disponíveis para uso por via oral, injetável, intrauterina e subdérmica. O LNG é usado também na anticoncepção de emergência, por via oral. No quadro 3[9,10,12], estão demonstrados a via de administração, a composição, o modo de uso e a eficácia dos CHP.

Quadro 3.[9,10,12] Vias de administração, composição, uso e eficácia.

Via de Administração	Composição	Uso / Duração	Índice de Pearl	
			Uso Perfeito	Uso Típico
oral	levonorgestrel desogestrel noretisteron, linestrenol drospirenona	diário ou contínuo	0,3	9
injetável	Ac. de medroxi Progesterona	trimestral	0,2	6
subdérmico	etonogestrel	3 anos	0,05	0,05
intrauterino	levonorgestrel	5 anos	0,2	0,2

Os CHP estão indicados para mulheres com contraindicações ao uso de CHCO ou que preferem evitar a exposição ao estrogênio. A eficácia depende do progestagênio utilizado, de sua dose e da via de administração. O implante de etonorgestrel é o que apresenta maior eficácia, com taxa de falha (0,05) menor do que a observada na esterilização cirúrgica feminina (0,5) ou masculina (0,15). O DIU-LNG também é considerado um método de alta eficácia (0,2). (quadro 3)[9,10,12]

6.2 CH DE PROGESTERONA USADO POR VIA ORAL (CHPO)

O uso dos CHPO, de forma isolada, é amplo e apresenta poucas contraindicações, pode ser indicado em qualquer faixa etária, da menarca ao climatério, em nulíparas ou multíparas; pode ser utilizado por mulheres em situações especiais como no pós-parto e pós-abortamento e para as que apresentam contraindicações ao uso de estrogênio;[28] representam uma escolha contraceptiva razoável para pacientes com alto risco de doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, doença tromboembólica venosa, hipertensão ou outras condições nas quais o uso de doses contraceptivas de estrogênio são contraindicadas.[11]

6.2.1 Mecanismo de ação. Efeitos adversos e contraindicações

Os CHPO de noretindrona agem espessando o muco cervical para inibir a migração dos espermatozoides, suprimem a ovulação diminuindo os picos intermediários do hormônio folículo estimulante e do hormônio luteinizante, diminuem o movimento do ovo através das trompas de Falópio e a espessura do endométrio.[3,29] A ovulação não é suprimida de forma consistente com os CHPO de noretisterona e metade das usuárias podem ovular.[29] Portanto, os efeitos dos CHPO de noretindrona no muco cervical e no endométrio representam os fatores críticos na prevenção da concepção.[30] Em contraste, os CHPO da drospirenona e de desogestrel suprimem a ovulação,[30] assim, possuem eficácia contraceptiva tão alta quanto a dos CHCO.[5] Poucas horas após a administração, todos os CHPO reduzem o volume do muco cervical e aumentam sua viscosidade. Essas alterações persistem por 20 horas. Após a descontinuação, a fertilidade retorna rapidamente.[31]

Os efeitos adversos mais comuns estão relacionados às alterações do fluxo menstrual, sendo que, ao final de um ano, aproximadamente 50% das mulheres apresentam amenorreia ou sangramento infrequente e 4%

continuam apresentando sangramento frequente.[30] Outros efeitos secundários são: sensibilidade mamária, náusea, vaginite e dismenorreia.

Aumento da prevalência de cistos ovarianos foliculares[32] e exacerbação de acne. As contraindicações ao uso dos CHPO incluem[33] gravidez conhecida ou suspeita, câncer de mama conhecido ou suspeito,[34] sangramento uterino anormal não diagnosticado, tumores hepáticos benignos ou malignos ecirrose grave ou doença hepática aguda. Além disso, mulheres que foram submetidas a cirurgias bariátricas e aquelas que tomam certos anticonvulsivantes.[12]

6.2.2 Composição, doses e modo de uso dos CHPO

Os CHPO de noretindrona contêm um terço da dose de hormônio usada nos CHCO (0,3 versus 1 mg de noretindrona ou acetato de noretindrona). Em contraste, a CHPO com drospirenona contém uma dose maior do hormônio em comparação com a encontrada nos CHCO contendo drospirenona (4 mg versus 3 mg).[7,10] Os CHPO são usados de forma contínua com exceção do contraceptivo dedrosperinona (4 mg), que é usado de forma cíclica diversa dos demais contraceptivos que contêm somente progesterona.[7]

6.3 CH REVERSÍVEIS DE LONGA AÇÃO (LARCS)

O termo LARCS se refere aos DIUs e implantes; são compostos de progestagênios altamente eficazes com ação contraceptiva igual ou superior a 3 anos. A principal vantagem dos LARCs em comparação aos demais métodos anticoncepcionais reversíveis é que eles não requerem esforço contínuo por parte da paciente para um uso eficaz a longo prazo, sendo bem indicados para mulheres com fatores de risco e de baixa adesão aos contraceptivos.[35,36] O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia recomenda que os profissionais de saúde orientem sobre os LARCs em todas as consultas de adolescentes com vida sexual ativa. Os LARCs devem ser a primeira linha de opção contraceptiva para elas, devido ao alto risco de gestação não planejada nessa faixa etária.[36]

6.3.1 Contraindicações absolutas ao uso dos LARCs

As contraindicações absolutas ao uso dos LARCs (critérios de elegibilidade 4 da OMS) são: gravidez, câncer de mama atual, doença inflamatória pélvica aguda, tumor maligno uterino ou cervical e sangramento uterino de etiologia desconhecida.[12,37] Outras situações em que as desvantagens superam os riscos (critério de elegibilidade 3 da OMS) referem-se à doença hepática aguda ou tumor hepático, distúrbio tromboembólico agudo ou arterial ativo, tumores dependentes de progestagênio, endometrite aguda e infecção pós-parto.[12]

6.3.2 Uso em populações específicas

Podem ser utilizados em qualquer faixa etária, da menarca à menopausa com um alto índice de eficácia; têm fácil aceitação, por preencher os critérios de elegibilidade da WHO e por serem métodos de uso independe da usuária; estão indicados para grupos vulneráveis de mulheres desde que haja a aceitação do método.[38] A indicação na adolescência, por ser uma população vulnerável, está embasada no fato de que até 75% das gravidezes na adolescência não são intencionais.[39]

6.4 DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL (DIU-LNG)

O DIU-LNG é o método mais comumente usado de LARCS devido a sua alta eficácia e segurança, facilidade de uso e custo-benefício. É uma opção não cirúrgica para a prevenção da gravidez tão eficaz quanto a esterilização cirúrgica. O DIU-LNG é também conhecido como sistema intrauterino SIU-LNG. No Brasil, estão disponibilizadas duas apresentações que liberam distintas quantidades de LNG por dia. O Mirena,[40] que possui um reservatório com 52 mg de LNG, mede 32 mm de comprimento e libera 20 µg de LNG por dia. A taxa de liberação de 20 µg/dia cai ao longo do período de uso, estabilizando-se em torno de 12 µg a 14 µg/dia até cerca de 11 µg/dia ao final de 5 anos, que é o tempo preconizado de uso.[40] Mais recentemente, o DIU-LNG de

19,5 mg de LNG, com taxa inicial de liberação de 17,5 µg / dia (Kyleena TM),[40] sendo que, ao final de 5 anos, há uma liberação média de 9 µg de LNG / 24h.[41] Através da membrana de controle, o sistema consegue liberar o levonorgestrel, que, em 15 minutos, após a inserção, já se encontra circulante no plasma.

6.4.1 Mecanismo de ação. Indicações, contraindicações e benefícios não conceptivos

A ação local do LNG sobre o endométrio deve-se à sua elevada concentração, inibindo os receptores endometriais de progesterona e de estrogênio; essa ação torna o endométrio insensível ao estradiol circulante, promovendo um intenso efeito antiproliferativo;[42] assim induz atrofia endometrial, decidualização do estroma, alterações nos vasos endometriais, nos fatores de crescimento, citocinas e nas enzimas remodeladoras da matriz.[42] O padrão menstrual é resultante da ação direta do LNG sobre o endométrio e não reflete o ciclo ovariano. A função ovariana permanece normal, e os níveis de estradiol são mantidos, mesmo quando as usuárias apresentam amenorreia.[42] As evidências disponíveis apoiam que os DIUs-LNG não interrompem uma gravidez implantada. Além da ação endometrial, inibem a motilidade e função do esperma dentro do útero e das trompas de falópio, tornando o muco cervical mais espesso impedindo a passagem do esperma através do canal cervical.[43]

A interrupção da ovulação não é um mecanismo importante do DIU-LNG, as taxas de ovulação variam com base na dose inicial de progesterona e aumentam à medida que o nível de progesterona diminui. A maioria dos ciclos são ovulatórios. Em ensaios clínicos que avaliaram a ovulação durante o primeiro ano de uso do DIU, 45% dos ciclos foram ovulatórios para mulheres que usaram 52 mg de DIU-LNG, enquanto 88% - 97 % dos ciclos foram ovulatórios para DIUs de baixa dosagem.[44] As características farmacológicas são semelhantes para os dois tipos de DIUs. Embora apenas uma pequena quantidade de esteroide seja liberada do DIU-LNG, algumas mulheres podem sentir efeitos relacionados ao hormônio, como: dores de cabeça, náuseas, sensibilidade mamária, alterações de humor e formação de cistos ovarianos.[44]

Várias associações ginecológicas têm confirmado que os DIUs-LNG são contraceptivos seguros e recomendados para todas as mulheres incluindo adolescentes e nuligestas.[12,36,39] A indicação do seu uso nessa faixa etária, cujo índice de gravidez não planejada varia de 80% a 98%, enfrenta barreiras estruturais, como: custo, acesso, fatores culturais e sociais; barreiras individuais como ambivalência sobre gravidez, falta de conhecimento sobre o método, medo da colocação, manejo de eventos adversos e mesmo barreiras profissionais ao não indicá-los por falta de interesse, de conhecimento sobre o método e/ou de capacitação para sua aplicação.[12,39] Assim, são indicados a todas as mulheres que desejam uma contracepção segura em longo prazo, para mulheres vulneráveis, portadoras de doença mental com vida sexual ativa, mulheres com dependência química como as usuárias de crack, a maioria em fase reprodutiva.[12] Podem ser utilizados em qualquer faixa etária, da menarca à menopausa, independente da paridade. As principais contraindicações são câncer de mama, do colo uterino e do endométrio, mioma submucoso ou alguma malformação uterina (septo, útero bicorno) com distorção da cavidade,

estenose cervical, DIP e infecção puerperal.[37] Os benefícios não conceptivos são relativos ao DIUs LNG de 52 mg, incluem redução no sangramento menstrual intenso, melhora da anemia, da dismenorreia e da dor relacionada à endometriose, prevenção da hiperplasia endometrial, da doença inflamatória pélvica e do câncer cervical.[37]

6.4.2 Padrão de sangramento e taxa de expulsão

Os DIUs-LNG podem causar mudanças nos padrões de sangramento que incluem sangramento prolongado (59%), sangramento não programado (até 52%), amenorreia (6% a 20 %) e manchas (23% a 31%) ao final de um ano de uso.[44] As mulheres devem ter certeza de que as mudanças nos padrões de sangramento são um efeito colateral do hormônio no revestimento uterino e não são perigosas. Todas as mulheres devem ser alertadas de que o sangramento intermenstrual é comum, especialmente com o início do uso, e que melhora em 6 meses de uso.[45,46] Embora as mudanças nos padrões de sangramento sejam comuns com os DIUs-LNG de 52 mg e de 19,5 mg, a taxa de amenorreia difere substancialmente entre eles. Após um ano de uso, a amenorreia é relatada por aproximadamente 20% dos usuários de DIU-LNG de 52 mg e por 12% dos usuários de DIU-LNG 19,5.[44, 46] Ao final de 3 anos de uso, 30% a 50% das mulheres que usaram DIU-LNG de 52 mg relataram amenorreia em comparação com 20% das que usaram DIU-LNG de 19,5mg.[44,45]A maioria das mulheres é capaz de tolerar as mudanças nos padrões de sangramento, e as taxas de descontinuação são baixas em geral para todos os dispositivos.

Apesar de haver evidências conflitantes, a maioria dos estudos relata que a idade de 25 anos, ou menos está associada ao aumento do risco de expulsão do DIU.[47,48] O risco de expulsão do DIU pode ser particularmente aumentado para mulheres muito jovens. Em uma análise de um estudo de coorte prospectivo de mais de 5.400 mulheres que receberam o DIU (cobre ou levonorgestrel), as mulheres de 14 a 19 anos tiveram mais que o dobro do risco de expulsão do DIU em comparação com mulheres com 20 anos ou mais, independentemente da paridade e do tipo de DIU, em até 36 meses de acompanhamento.[47] É importante notar que a nuliparidade, que é mais comum em mulheres mais jovens, não parece aumentar o risco de expulsão do DIU.[47,49]

6.4.3 DIUs-LNG disponíveis no Brasil

Atualmente, são disponíveis no Brasil dois tipos de DIU-LNG: o DIU-LNG de 52 mg (Mirena)[40] e, mais recentemente, o DIU-LNG de 19,5 mg (Kyllena).[41] Ambos são em forma de "T" e incluem uma manga de polidimetilsiloxano, que contém o LNG na haste. O DIU-LNG de 52 mg possui taxa inicial de liberação de 20 µg / 24h, sendo que, ao final de 5 anos, libera em média 11 µg ao dia, que é o tempo preconizado do uso.[40] O DIU-LNG de 19,5 mg de LNG, com taxa inicial de liberação de 17,5 µg / dia, ao final de 5 anos, tem uma liberação média de 9µg de LNG / 24h.[41]O DIU-LNG 19,5 mg tem uma estrutura (28 mm por 30 mm versus 32 mm por 32 mm) e diâmetros menores (insersor de 3,8 mm versus 4,4 mm).[41] O diâmetro menor permite uma inserção mais fácil para mulheres nuligestas, adolescentes e adultas jovens com cavidade uterina muito pequena ou

com estenose cervical, mas não há estudos comparativos. Ambos os dispositivos contêm bário na moldura para torná-los detectáveis por radiografia.[40,41]

6.5 IMPLANTE SUBDÉRMICO DE ETONOGESTREL (IENG)

O IENG é um implante não biodegradável e radiopaco de etinileno vinil acetato, de 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, contendo ENG, disponível em um aplicador inovador descartável e estéril para uso subdérmico. O ENG é o metabólito biologicamente ativo do desogestrel.[52] É estruturalmente derivado da 19 nortestosterona e liga-se com alta afinidade aos receptores de progesterona nos órgãos-alvo. O IENG foi aprovado para 3 anos de uso, mas dados observacionais e de ensaios indicam que é pelo menos tão eficaz quanto o DIU-LNG por até 5 anos de uso.[50,51]

6.5.1 Eficácia, critérios de elegibilidade e mecanismo de ação

O IENG é um dos contraceptivos disponíveis mais eficazes, com uma taxa de gravidez em uso típico de 0,05 %,[52] possui taxas de falha mais baixas do que as laqueaduras tubárias, mas sem os riscos da cirurgia invasiva.[52] A maioria das mulheres é candidata à anticoncepção com IENG; existem poucos distúrbios médicos em que o risco do método excede o benefício (câncer de mama atual, doença hepática ativa).[28] Mulheres com alto risco de gravidez indesejada, incluindo adolescentes e pacientes submetidas a aborto induzido, são excelentes candidatas para o IENG porque essas pessoas apresentam risco aumentado de não usar ou interromper outros métodos.[53,54]

O IENG causa alterações no muco cervical e na motilidade tubária que são desfavoráveis à migração dos espermatozoides, inibindo assim a fertilização. Em altas doses, inibe a secreção de gonadotrofinas, impedindo assim a maturação folicular e a ovulação. Esse efeito duplo permite que a eficácia contraceptiva seja mantida mesmo que a ovulação não seja consistentemente inibida em usuárias de implantes, ao final do terceiro ano de uso. Embora o IENG suprima a atividade endometrial, o que torna o endométrio não receptivo à implantação, isso é menos importante, pois os principais mecanismos de ação contraceptiva impedem a fertilização.[52]

6.5.2 Contraindicações e benefícios não conceptivos. Efeitos

adversos e complicações

As contraindicações para o uso do IENG incluem: gravidez conhecida ou suspeita; história atual ou passada de trombose ou distúrbios tromboembólicos; tumor hepático ou doença hepática ativa; sangramento genital anormal não diagnosticado; câncer de mama conhecido ou suspeito, histórico de câncer de mama ou outro câncer sensível à progesterona.[55]Como benefício não contraceptivo, o IENG geralmente diminui o sangramento menstrual, embora as mulheres possam ter sangramento irregular. O IENG tem sido usado para tratar a dor relacionada à endometriose, embora os dados da literatura ainda sejam limitados.[56]

As reações adversas podem ser locais ou sistêmicas. No ensaio clínico para aprovação do IENG 68 mg, as reações locais do implante foram relatadas por cerca de 9% das mulheres.[55] Essas reações incluíram eritema (3%), hematoma (3%), dor (1%) e inchaço (0,7%). Em estudos pós-comercialização, as reações locais relacionadas à inserção ou à remoção também incluíram irritação, coceira e fibrose no local do implante (remoção).[55] Do ponto de vista sistêmico, o IENG pode levar a alterações no padrão de sangramento; mulheres usuárias do IENG podem ter menstruação de duração mais longa ou mais curta ou ainda sangramento menstrual abundante ou nenhum sangramento (amenorreia). O efeito colateral mais comum do IENG é sangramento uterino não programado ou irregular, relatado por aproximadamente 11% das usuárias no teste de segurança inicial, que pode, ou não, diminuir com o uso continuado.[55,57] Na análise de 11 ensaios clínicos descritos acima,[57] sangramento não programado foi a principal razão para a descontinuação. O número de dias de sangramento não programado foi maior nos primeiros 3 meses de uso, diminuiu durante o primeiro ano de uso e estabilizou no segundo e terceiro anos de uso. O tratamento do sangramento não programado não é necessário, mas, uma vez que os distúrbios de sangramento são a principal causa da descontinuação, várias abordagens clínicas para o sangramento têm sido usadas, incluindo o uso a curto prazo de anti-inflamatórios não esteroides, CHCO ou pílulas suplementares estrogênio.[57] Outros efeitos adversos comuns além do sangramento não programado que foram considerados possivelmente relacionados ao implante incluíram dor de cabeça, ganho de peso, acne, sensibilidade mamária, labilidade emocional e dor abdominal.[52]

As complicações são raras, relatadas em 0,3% a 1% das inserções e 0,2% a 1,7% das remoções.[58,59] Incluem infecção, formação de hematoma, irritação local ou erupção cutânea, expulsão e reações alérgicas.[55] O implante pode migrar uma curta distância (menos de 2 cm) ao longo do tempo.[60] A incidência de complicações é minimizada pelo treinamento e experiência do clínico e pelo uso de técnica asséptica estrita.[60] Entre as mais severas, estão citadas as lesões em ramos do nervo cutâneo antebraquial medial e do nervo ulnar (na remoção).[61,62] Vários relatos de casos documentaram a migração do implante para o sistema arterial pulmonar e a sua remoção com técnicas intervencionistas percutâneas.[63]

Os efeitos hormonais terminam imediatamente após a remoção do implante; os níveis circulantes de ENG são indetectáveis 1 semana, e mais de 90% das mulheres ovulam dentro de 3 a 4 semanas após a remoção.[63,64]

6.5.3 Implante subdérmico de ENG disponível no Brasil

O IENG disponível no Brasil é o Implanon. O implante consiste em uma haste de plástico semirrígido (etileno vinil acetato) de 40 mm por 2 mm contendo 68 mg da progestina etonogestrel (o 3-ceto derivado do desogestrel).

O etonogestrel é liberado lentamente, inicialmente na dose de 60 µg a 70 µg/dia, diminuindo para 35 µg a 45 µg/dia no final do primeiro ano, para 30 µg a 40 µg/dia no final do segundo ano, e então para 25 µg a 30 µg/dia no final do terceiro ano e além.[50] Dados de um estudo prospectivo indicam que a concentração sérica média de etonogestrel é mantida em um nível

para fornecer contracepção pelo menos até o quinto ano de uso do implante.[50] Embora os níveis de etonogestrel possam ser afetados por características individuais e variantes genéticas, essa informação não altera o atendimento clínico.[52]

7 CONTRACEPÇÃO HORMONAL DE EMERGÊNCIA (CHE)

A contracepção de emergência (CHE) pode diminuir o risco de gravidez após uma relação sexual desprotegida quando nenhum contraceptivo foi empregado ou se um método foi usado de forma imperfeita ou após relação sexual não consentida.

7.1 EFICÁCIA, CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E MECANISMO DE AÇÃO

A CHE é segura para a maioria dos pacientes, podendo ser usada em qualquer idade.[65] Dados da literatura apontam o acetato de ulipristal (UPA) como o método de CHE oral mais eficaz;[66] a eficácia do LNG é provavelmente maior quanto mais cedo o medicamento for tomado dentro da janela de 72 horas.[67] Os critérios médicos de elegibilidade para uso de CH dos EUA não sugerem restrições para o LNG ou UPA.[12,68]

Vários mecanismos de ação podem intervir na fecundação dependendo do período do ciclo em que ocorre a relação sexual desprotegida e a tomada das pílulas. Os mecanismos mais estudados são a inibição e o retardo da ovulação, a alteração na função do corpo lúteo, a interferência no transporte ovular e na capacitação de espermatozoides.[69,70] A CHE não afeta a implantação de um óvulo já fecundado nem interrompe uma gravidez já estabelecida. Estudos clínicos demonstraram que o LNG previne a ovulação se tomado no período pré-ovulatório; bloqueia o pico do hormônio luteinizante (LH), inibindo assim o desenvolvimento folicular e a liberação de óvulos.[70] O UPA retarda a ovulação tanto no período pré-ovulatório quanto após o início do pico de LH.[71] No entanto, nem o LNG nem o UPA previnem a ovulação se tomados no dia do pico de LH ou mais tarde, nem previnem a implantação do ovo.[71,72] Nenhuma dessas drogas interfere com a implantação de um ovo fertilizado ou de uma gravidez estabelecida.[67]

7.2 EFEITOS COLATERAIS E CONTRAINDICAÇÕES. COMPOSIÇÃO, DOSE E MODO DE USO

Em geral, todos os métodos de CHE são seguros e bem tolerados; os principais efeitos colaterais são náuseas e vômitos que ocorrem mais frequentemente com o método de Yuzpe em comparação com o uso de LNG e de UPA.[73,65] A gravidez é a única contraindicação absoluta para o uso de CHE, uma vez que não atuará se a gravidez estiver estabelecida.[65]

Os CHE foram liberados no Brasil para uso por via oral com exceção do UPA (não comercializado no Brasil); devem ser iniciados dentro de um prazo específico após o coito desprotegido para serem eficazes; não são recomendados como um método anticoncepcional regular, mas como um método secundário. Os mais usados são os CHE de LNG, o acetato de ulipristal (UPA) e, além desses, os CHCO de EE e de LNG, usados em doses mais elevadas (método de Yuzpe)

como uma alternativa e na ausência de contraindicação ao seu uso.[74,75] O método de Yuzpe, consiste em 2 doses de CHC contendo o equivalente a 100 µg a 120 µg de EE e 0,5 a 0,6 mg de LNG (ou equivalente) tomados com 12 horas de intervalo. Embora o método Yuzpe seja menos eficaz e produza mais efeitos colaterais do que os outros métodos de CHE, sua ampla disponibilidade e baixo custo podem ser boas razões para o uso.[75,76]

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A) Considerar cada visita médica de uma mulher em idade reprodutiva como uma oportunidade de perguntar sobre a necessidade de uso de contraceptivos;

B) Na consulta pré-conceptiva, as usuárias devem ser informadas sobre o método, riscos e benefícios, custos, eficácia, riscos inerentes ao uso, efeitos adversos e possíveis complicações;

C) A realização do exame das mamas e da pélvis é obrigatória; se necessário, diagnosticar e tratar infecções genitais previamente ao início do uso do método;

D) Finalmente, lembrar que a indicação de um contraceptivo é multifatorial; deve estar embasada em critérios médicos, porém deve-se atentar para critérios comportamentais, sociais, psicológicos, além da preferência individual pelo método.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. Contraception.2011; 84(1):19-34.

2. Meade TW, Greenberg G, Thompson S G.Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50µg and 30 µg oestrogen preparations. British Medical Journal .1980; 280(6224):1157-61.

3. Speroff L. The formulation of oral contraceptives: does the amount of estrogen make any clinical difference? Johns Hopkins Med J. 1982;150(5):170–6.

4. *Gestodene Study Group. Cycle control*, *safety* and *efficacy* of a *24-day regimen* of gestodene 60 µg/ethinylestradiol *15* µg and a *21-day regimen* of *desogestrel 150* µg/ethinylestradiol *20*µg. *Eur J Contracept Reprod Health Care. 1999;*4(Suppl 2):17-28.

5. Fruzzetti F, Trémollieres F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest.Gynecol Endocrinol. 2012;28(5):400-8.

6. Pintiaux A, Gaspard U, Nisolle M. Zoely, a combined oral contraceptive, monophasic pill containing estradiol and nomegestrol acetate. Rev Med Liege. 2012;67(3):152-6.

7. Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(6):1805–12.

8. Duijkers I, Klipping C, Kinet V, Jost M, Bastidas A, Foidart JM.Effects of anoral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. Contraception. 2021;103(6):386-93.

9. Traduzida e adaptada de Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2011; 83(5):397-404.

10. Steiner MJ, Trussell J, Mehta N, Condon S, Subramaniam S, Bourne D et al. Comunicating contraceptive effectiveness: A randomized controlled trial to inform a World Health Organizatuon family planning handbook. Am J Obstet Gynecol 2006; 195(1): 85-91.

11. Dehlendorf C, Fitzpatrick J, Steinauer J, Swiader L, Grumbach K, Hall C, *et al*. Development and field testing of a decision support tool to facilitate shared decision making in contraceptive counseling. Pacient Educ Couns. 2017;100(7):1374-81.

12. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee Erin, Horton LG, Zapata L *et al*. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. MMWR Recomm Rep 2016:65(3):1-104.

13. Petitti DB.Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. N Engl J Med. 2003;349(15):1443-50.

14. Nappi RE**,Kaunitz**AM, BitzerJ. Extended regimen combined oral contraception: A review of evolving concepts and acceptance by women and clinicians. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care .2016; 21(2):106-15**.**

15. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, *et al*. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2003; 46(1):7-16

16. Caserta D, Ralli E, Matteucci E, Bordi G, Mallozzi M, Moscarini M. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception. Panminerva Med. 2014;56(3):233–44.

17. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosteronesystem and blood pressure. Steroids. 1996;61(4):166–71.

18. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. Rev Endocr Metab Disord. 2011;12(2):63–75.

19. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet, 2011; Apr; 113(1):3-13.

20. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Rodriguez MB, Brown J. Combined hormonalcontraceptives forheavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2019; 2(2): CD000154.

21. Abrams LS, Skee DM. Natarajan L,Wong FA, Leese PT, Creasey GW, *et al*. Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol delivered by a contraceptive patch (ortho Evra/Evra) under conditions of heat humidity, and exercise. J Clin Pharmacol. 2001; 41(12):1301-9.

22. Twirla (levonorgestrel and ethinyl estradiol) transdermal system. US FDA approved product information; Grand Rapids, MI: Corium International Inc; February 2020. https://www.accessdata.fda.gov/rugsatfda_docs/label/2020/204017s000lbl.pdf

23. Twirla - A New Contraceptive Patch. Med Lett Drugs Ther. 2021; 63(1617):17-18.

24. Killick S. Complete and robust ovulation inhibition with NuvaRing. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2002; 7 Suppl 2:13-18.

25. Nuvaring [package insert]. Whitehouse Station, NJ. Merck and Co, Inc. 2001-2018. http://www.merck.com/ product/usa/pi.circulars /nuvaring_pi. pdf

26. Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. Clin Pharmacokinet 2000; 39(3):233-42.

27. Kaunitz AM. Revisiting progestin-only OCs. Contemp Ob Gyn. 1997; 91-104.

28.Jensen J, Mansour D, Lukkari-Lax E, Inki P, Burock K, Fraser IS. Bleeding patternswith the levonorgestrel-releasing intrauterine system when used for heavymenstrual bleeding in women without structural pelvic pathology: apooled analysisof randomized controlled studies. Contraception. 2013; Jan;87(1):107–12.

29. Norethindrone tablet. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised November 2015. US National Library of Medicine. www.dailymed.nlm.nih.gov

30. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. Acta Obstet Gynecol Scand 2019; 98(12):1549-57.

31. Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. Contraception 2005; 71(1):8-13.

32. Tayob Y, Adams J, Jacobs HS, Guillebaud J. Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only oral contraception. Br J Obstet Gynaecol. 1985; 92(10):1003-9.

33. Furlong LA. Ectopic pregnancy risk when contraception fails. A review. J Reprod Med 2002; 47(11):881-5.

34. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, *et al.* Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002; 346(26):2025-32.

35. Trussell J, HassanF, Lowin J, Law A, Filonenko A. Achieving cost – neutralitywithlong – actingreversiblecontraceptive methods. Contraception 2015;91(1):49–56 .

36. Obijuru L,Bumpus S, Auinger P, Baldwin CD. Etonogestrel implants in adolescents: experience, satisfaction, and continuation. J Adolesc Health 2016;58(3):284–9.

37. Medical eligibility criteria for contraceptive use. World Health organization. 5th edition. 2015. https://www.who.int/publications /i/item/9789241549158.

38.Whiteman MK, Tyler CP, Folger SG, Gaffield ME, Curtis KM. When can a woman have an intrauterine device inserted? A systematic review. Contraception 2013;87(5):666–73.

39. Bergin A, Tristan S, Terplan M, Gilliam ML, Whitaker AK. A missed opportunity for care: two-visit IUD insertion protocols inhibit placement. Contraception 2012;86(6):694–7 .

40. Mirena – levonorgestrel intrauterine device.US Food andDrug Administration (FDA) approved product information. Revised August, 2020. US National Library of Medicine.

41.KyleenaTM (levonorgestrel-releasing intrauterine system). Highlights of prescribing information . Whippany (NJ): Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2016. Available at http://labeling.Bayerheal thcare.com/html/products/pi/Kyleena_PI.pdf. Retrieved August 23, 2017

42. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. Contraception 2007;75(6Suppl):16–30.

43. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, Melamed A, Felix J, Mishell DJr. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability. Contraception2010;82(6):491–6.

44. Nilsson CG, Lahteenmaki PL, Luukkainen T. Ovarian function in amenorrheic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. Fertil Steril 1984;41(1):52–5.

45Andersson K. The levonorgestrel intrauterine system: more than a contraceptive. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2001;6(Suppl 1):15–22.

46. Grunloh DS, Casner T, Secura GM, Peipert JF, Madden T. Characteristics associated with discontinuation of long-acting reversible contraception within the first 6 months of use. Obstet Gynecol 2013; 122(6):1214-21.

47. Madden T, McNicholas C, Zhao Q, Secura GM, Eisenberg DL, Perpert JF. Association of age and parity with intrauterine device expulsion. Obstet Gynecol 2014; 124(4):718-726.

48. Simonatto P, Bahamondes MV, Fernandes A, Silveira C, Bahamondes L. Comparison of two cohorts of women who expulsed either a copper-intrauterine device or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. J Obstet Gynaecol Res 2016; 42(5):554-9.

49. Jatlaoui TC, Riley HEM, Curtis KM. The safety of intrauterine devices among young women: a systematic review. Contraception 2017; 95(1):17-39.

50. Wenzl R, van Beek A, Schnabel P, Huber J. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. Contraception 1998; 58(5):283-8.

51. McNicholas C, Maddipati R, Zhao Q. Use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device beyond the U.S. Food and Drug Administration-approved duration. Obstet Gynecol 2015;125(3):599-604.

52. Darney P, Patel A, Rosen K. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): Results from 11 international clinical trials. Fertil Steril 2009; 91(5):1646-53.

53. Abraham M, Zhao Q, Peipert JF. Young Age, Nulliparity, and Continuation of Long-Acting Reversible Contraceptive Methods. Obstet Gynecol 2015; 126(4):823-9.

54. Steinauer JE, Upadhyay UD, Sokoloff A, Harper Cynthia C, T Diedrich, Justin T *et al*. Choice of the levonorgestrel intrauterine device, etonogestrel implant or depot medroxyprogesterone acetate for contraception after aspiration abortion. Contraception 2015;92(6):553-9.

55. Nexplanon- etonogestrel implant. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised October, 2019. US National Library of Medicine. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b03a3917-9a65-45c2-bbbb-871da858ef34.

56. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, Van Trotsenburg M, Pernicka E *et al*. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis-a pilot study. Contraception 2009; 79(1):29-34.

57. Guiahi M, McBride M, Sheeder J, Teal S. Short-Term Treatment of Bothersome Bleeding for Etonogestrel Implant Users Using a 14-Day Oral Contraceptive Pill Regimen: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2015; 126(3):508-513.

58. Mascarenhas L. Insertion and removal of Implanon: practical considerations. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000; 5 (Suppl 2):29-34.

59. Bensouda Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F. Insertion problems, removal problems, and contraception failures with Implanon]. Gynecol Obstet Fertil 2005;33(12):986-90.

60. Ismail H, Mansour D, Singh M. Migration of Implanon. J Fam Plann Reprod Health Care 2006; 32(3):157-9.

61. O'Grady EE, Power DM. Ulnar nerve injury on removal of a contraceptive implant. Practitioner 2016; 260(1799):21-4.

62. Rowlands S, Mansour D, Walling M. Intravascular migration of contraceptive implants: two more cases. Contraception 2017;95(2):211-14.

63. Kew EP, Senanayake E, Djearaman M, Bishay E. Migration of contraceptive implant into the left pulmonary arterial system. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2017; 25(7-8):537-39.

64. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2017; 216(4):364-76.

65. Lazorwitz A, Aquilante CL, Oreschak K, Sheeder J, Guiahi M, Teal S. Influence of Genetic Variants on Steady-State Etonogestrel Concentrations Among Contraceptive Implant Users. Obstet Gynecol 2019; 133(4):783-94.

66. Practice Bulletin No. 152: Emergency Contraception. Obstet Gynecol 2015; 126(3):e1-e11.

67. Li HW, Lo SS, Ng EH, Ho PC. Efficacy of ulipristal acetate for emergency contraception and its effect on the subsequent bleeding pattern when administered before or after ovulation. Hum Reprod. 2016; 31(6):1200-7.

68. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. Contraception. 2010; 81 (5):414–20.

69. Hsiang D, Dunn S. Emergency contraception. CMAJ. 2016; 188(17-18):536.

70. Gemzell-Danielsson K, Berger CL. Emergency contraception - mechanisms of action. Contraception. 2013; 87(3):300-8.

71. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. Contraception 2004; 69(5):373-7.

72. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. Contraception 2013; 88(5):611-8

73. Li HWR, Resche-Rigon M, Bagchi IC. Does ulipristal acetate emergency contraception (ella®) interfere with implantation? Contraception 2019; 100(5):386-90.

74. Shen J, Che Y, Showell E. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database Syst Rev 2019; 8(8):CD001324.

75. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet 1998; 352(9126):428-33.

76. Leung VW, Soon JA, Lynd LD, Marra CA, Levine M.Avaliação populacional da eficácia de dois regimes para contracepção de emergência.Int J Gynaecol Obstet. 2016;133(3):342-6.

CAPÍTULO 28

LESÕES PRÉ-INVASIVAS DA VULVA, DA VAGINA E DO COLO DO ÚTERO

Sérgia Patrícia Braga Oliveira

1. LESÕES PRÉ-INVASIVAS DO COLO

1.1. INTRODUÇÃO

A estimativa mundial mais recente, referente ao ano de 2018, indica que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer (17 milhões retirando casos de câncer de pele não melanoma) e 9,6 milhões de óbitos (9,5 milhões excluindo os cânceres de pele não melanoma). Nas mulheres, as maiores incidências foram câncer de mama (24,2%), cólon e reto (9,5%), pulmão (8,4%) e colo do útero (6,6%) (BRAY et al., 2018).

Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022, para homens e mulheres, é que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma será o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil), segundo a última publicação do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), órgão do Ministério da Saúde. Já especificamente nas mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma, os cânceres de mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%) serão os principais.

As neoplasias de colo uterino mais incidentes são o carcinoma epidermoide invasor e o adenocarcinoma. O conhecimento da história natural dessa patologia em conjunto com a observação histopatológica evidencia a existência de seus precursores, as lesões intraepiteliais. O reconhecimento e terapêutica adequada dessas lesões intraepiteliais, quando indicada, contribuem enormemente para a redução da morbimortalidade por câncer cervical.

As neoplasias intraepiteliais cervicais podem ser definidas como lesões proliferativas com maturação anormal e atipias celulares de graus variáveis acometendo parte ou toda a espessura do epitélio escamoso cervical, porém com membrana basal íntegra.

A terminologia dessas lesões intraepiteliais passou por diversas modificações ao longo do tempo. Em 1941, George N. Papanicolaou criou a primeira terminologia (citopatológico cervico-vaginal também classe I, II, III, IV e V) para classificar células normais e diferentes tipos de alterações citológicas encontradas na cérvice, foi quem idealizou e desenvolveu o exame (exame preventivo ou de Papanicolau).

Em 1953, James Reagan introduziu a classificação displasias leve, moderada, severa e carcinoma *in situ* como lesões precursoras do carcinoma invasor, nos exames cito e histopatológicos, baseando-se na espessura do epitélio que apresentava células anormais, se acometesse o terço basal seria a displasia leve, se acometesse 2/3 basais, seria a displasia moderada, e se acometesse a espessura total, displasia severa ou acentuada, e se houvesse a alteração com indiferenciação em toda a espessura do epitélio, porém com a membrana basal preservada, sem invasão, seria o carcinoma *in situ,* verdadeiro precursor do carcinoma epidermoide. Essa classificação apresentava assim correlação com as alterações histológicas.

Em 1967, Ralph Richart propôs a terminologia Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) dividida, histologicamente, em graus I, II e III, considerando um fenômeno único, contínuo e progressivo, caracterizadas por diversos graus de atipias celulares que acometeriam, assim como no caso das displasias parte ou toda a espessura do epitélio cervical. NIC I corresponde à displasia leve; NIC II, à displasia moderada; e NIC III, à displasia severa/carcinoma *in situ.* Críticas sobre a palavra «neoplasia» foram descritas porque poderia causar uma falsa impressão para o clínico e um tratamento mais radical ou desnecessário à paciente, inclusive gerando alterações emocionais à mulher com esse diagnóstico, já que esse termo poderia implicar na sua dedução, de existência de câncer, mesmo naquelas portadoras apenas de NIC I (Neoplasia Intraepitelial grau I).

Em 1988, foi desenvolvido e aprovado pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI), nos EUA, o "The Bethesda System" (TBS), que passa regularmente por revisões e atualizações, e que conseguiu uniformizar as terminologias, sendo Introduzido os termos lesões intraepiteliais escamosas de baixo (LSIL) e alto grau (HSIL). As lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) correspondem à NIC I e à infecção por HPV, assim como as lesões intraepiteliais de alto grau correspondem à NIC II e à NIC III.

1.2. HISTÓRIA NATURAL

Os tumores surgem, evoluem ou crescem de formas variadas. O conhecimento da história natural de cada um deles de forma individualizada permite que eles sejam algumas vezes previstos ou identificados quando a lesão ainda está na fase pré-neoplásica, ou seja, em uma fase em que a doença ainda não se desenvolveu, não houve invasão. Mas isso só ocorre em alguns tumores, como no caso do carcinoma epidermoide do colo uterino.

A diferença na eficácia terapêutica pode ser drástica dependendo da fase em que seja diagnosticada uma lesão *in situ* e uma lesão invasiva, por exemplo, no caso do melanoma, só para exemplificar de forma mais significativa.

A evolução do tumor maligno depende de vários fatores, entre eles, a velocidade do crescimento tumoral, o órgão onde o tumor está localizado, o grau de diferenciação celular,

agressividade do tumor, de fatores constitucionais individuais de cada pessoa (idade, estado imunológico, comorbidades etc.), de fatores ambientais etc. Ademais, podem ser detectados em diferentes fases: fase pré-neoplásica (antes da doença se desenvolver/invadir), fase pré-clínica ou microscópica (quando ainda não há sintomas) e fase clínica (apresentação de sintomas), que pode se encontrar com doença inicial ou disseminada (metastática).

No caso do colo do útero, há duas principais categorias de carcinomas invasores dependendo da origem do epitélio acometido: o carcinoma epidermoide, tipo mais incidente e que acomete o epitélio escamoso (aproximadamente 90% dos casos), e o adenocarcinoma, menos frequente que o epidermoide e que acomete o epitélio glandular (cerca de 10% dos casos). Tendo na sua etiologia forte indício de infecção persistente por tipos oncogênicos do Papilomavírus humano (HPV). Os outros tipos histológicos de neoplasias cervicais são raros. Será dado ênfase às lesões precursoras do carcinoma epidermoide. O HPV será abordado em um capítulo à parte, separadamente.

Desde as décadas de 1950 e 1960, há uma série de revisões na literatura sobre a história natural das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), principalmente sobre regressão, persistência e progressão. Acreditava-se que haveria uma progressão de NIC I para NIC II, para NIC III e para câncer invasor. Porém essa sequência e tempo de duração em cada fase não estão bem estabelecidos, visto que não é possível determinar com precisão o tempo de evolução das lesões intraepiteliais, até tornarem-se carcinoma invasor, porque aspectos éticos restringem estudos longitudinais com essa finalidade.

Dessa forma, alguns estudos obtiveram a estimativa de duração do carcinoma *in situ* baseando-se na diferença da idade média da incidência. Há a possibilidade do surgimento de uma NIC III sem passar necessariamente por NIC I e II, modificando essa teoria antiga de que as lesões cervicais de alto grau decorriam apenas da progressão de NIC I para NIC II e, consequentemente, para NIC III, como se houvesse um comportamento continuum progressivo, levando ao câncer cervical. Isso se deve a alguns estudos longitudinais que tem evidenciado o surgimento da NIC III sem a detecção prévia de lesões de baixo grau.

Segundo Östor, após a análise da história natural das neoplasias intraepiteliais cervicais por meio de uma revisão da literatura, verificou que as taxas de regressão da NIC I, de persistência, de progressão para NIC III e de progressão para invasão foram de 57%, de 32%, de 11% e de 1%, respectivamente. Já a taxa de regressão de NIC II e de progressão para invasão foi 32% e 12%, nessa ordem. Nos casos de NIC II, a regressão ocorreu em 43%, a persistência, em 35%, a progressão para NIC III, em 22%, e a progressão para invasão, em 5% dos casos. Então, em média, acredita-se que a probabilidade aproximada de regressão da NIC I é de 60%, a de persistência é de 30%, a de progressão para NIC III, 10%, e progressão para invasão, apenas 1%. Já no caso da NIC II, a probabilidade de regressão e persistência é de 40% cada, de 20% para progressão para NIC III e 5% a chance de progressão para carcinoma epidermoide invasor. A probabilidade de a NIC III regredir é de 33% e progredir para invasão superior a 12%. Fica evidente que a probabilidade de uma lesão precursora (epitélio atípico) se tornar invasiva aumenta com a gravidade da atipia, NIC II maior que NIC I e NIC III maior que as demais, sendo o verdadeiro precursor, porém

nem todas as lesões precursoras evoluem para invasão. Mesmo os graus mais elevados de atipia podem regredir em uma proporção significativa de casos. Sabendo-se então que as NICs (neoplasias intraepiteliais cervicais) representam um grupo de lesões que têm alta possibilidade de regredir espontaneamente, podem permanecer estáveis por tempo desconhecido, e um número muito menor pode progredir até se tornar carcinoma invasor, estabelecendo o planejamento do rastreamento e das ações diagnósticas e terapêuticas.

A persistência dos HPVs oncogênicos, principalmente 16 e 18, é a principal causa do surgimento das lesões precursoras e sua progressão. A infecção pelo HPV pode preceder aproximadamente de 10 a 15 anos o aparecimento do câncer cervical invasor. Tudo indica que o comportamento biológico e as características morfológicas da NIC I são diferentes da NIC II e da NIC III, e que a probabilidade de progressão de NIC I para câncer invasor varia de 0,2% a 1%. Esse comportamento benigno é que leva, na maioria das vezes, a uma conduta expectante por um período aproximado de 2 anos.

Outro ponto importante a se observar é que as mulheres HIV positivas têm um maior risco para o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais. A interação entre os vírus HPV-HIV parece ocorrer de forma direta, por meio de interações moleculares e/ou indireta, via imunossupressão. O aumento da imunossupressão, caracterizado pela diminuição da contagem de linfócitos CD4, eleva a prevalência da infecção pelo HPV e a sua forma de apresentação clinicamente expressa. Há maior persistência da infecção pelo HPV nas mulheres soropositivas, quando comparadas com as mulheres soronegativas, o que representa importante fator de risco para o desenvolvimento das lesões precursoras e de câncer cervical. Estudos demonstram o risco, de 5 a 8 vezes maior, do desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical nas mulheres infectadas pelo HIV. As lesões intraepiteliais no trato genital inferior, nas mulheres HIV soropositivas, têm maior tendência a serem multicêntricas, multifocais e extensas, o que leva essas mulheres a um grupo especial no seguimento das lesões intraepiteliais cervicais.

1.3. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) foi de 0,8% de todos os exames citopatológicos realizados no Brasil, pelo SUS no sistema SIS - COLO, em 2013, segundo levantamento do INCA. Considerando-se apenas os exames anormais, a prevalência de LSIL foi de 27,6%, representando o segundo diagnóstico citopatológico mais frequente, sendo precedido apenas pela categoria ASC-US. As recomendações preconizadas internacionalmente para a conduta inicial de pacientes com diagnóstico citopatológico de LSIL variam entre o encaminhamento imediato para a colposcopia, a repetição da citologia em intervalos variáveis, com encaminhamento para colposcopia, caso o resultado subsequente mantenha LSIL ou apresente outras atipias, e a realização do teste de detecção de DNA-HPV, com encaminhamento para colposcopia caso o resultado seja positivo.

Já a prevalência da lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) com diagnóstico citopatológico no Brasil, pelo mesmo sistema SIS – COLO, foi de 0,26% de todos os exames realizados

e de 9,1% de todos os exames alterados em 2013. Sendo que de 70% a 75% das mulheres com esse laudo citopatológico de HSIL apresentaram confirmação histopatológica de NIC II ou III e em 1% a 2%, de carcinoma invasor. Há a necessidade de tratamento das lesões pré-invasivas de alto grau para impedir sua progressão para o câncer. Os métodos de escolha para a abordagem dessas lesões têm sido os excisionais, porque, além de permitirem diagnosticar os casos de invasão não detectados pela citologia ou pela colposcopia, servem de tratamento quando a lesão é confirmada como intraepitelial.

1.4. DIAGNÓSTICO

1.4.1. Citopatologia

No Brasil, o rastreio das lesões precursoras do colo uterino e do câncer cervical é realizado através do exame de colpocitologia oncótica (Papanicolau), que pode ser convencional ou por meio líquido. A colheita deve ser realizada com a espátula e a escovinha endocervical, pegando material da ecto e endocérvice para que o material tenha mais chances de conter células da zona de transformação. Segundo a recomendação das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, elaborada pelo Ministério da Saúde e publicada sua primeira edição em 2011 e revisada e atualizada em 2016, com a publicação da sua segunda edição, o exame citopatológico deve ser realizado em mulheres a partir de 25 anos de idade. Devendo os dois primeiros exames serem realizados com intervalo anual, e se os dois resultados forem negativos, os próximos devem ser realizados com intervalo trienal (a cada 3 anos). A continuidade da realização dos exames periódicos deve seguir até os 64 anos de idade e, naquelas mulheres sem história prévia de doença neoplásica e doença pré-invasiva, interrompidos quando essas mulheres tiverem pelo menos 2 exames negativos consecutivos nos últimos 5 anos até os 64 anos. Para mulheres com mais 64 anos de idade que nunca realizaram o exame preventivo, devem realizar 2 exames com intervalo de 1 a 3 anos. Se ambos os exames forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais.

Nos Estados Unidos da América (EUA), assim como em vários outros países desenvolvidos, além do exame citopatológico, é realizado o exame de biologia molecular com a genotipagem do HPV como rastreio, de forma simultânea (CO-TESTE), isolados ou subsequentes. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não contempla esse exame.

Nos laudos citopatológicos de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau, estima-se que 15% a 30% representem, na verdade, lesões intraepiteliais de alto grau. Entretanto, quando o diagnóstico citológico é de lesões intraepiteliais de alto grau, isso se confirma em 75% dos casos e pode ser carcinoma invasor em 1% a 2%. Então, quanto maior a gravidade do laudo citopatológico, maior é sua especificidade.

Diante de um diagnóstico citopatológico de LSIL, é aceito tanto o encaminhamento imediato para colposcopia, como o seguimento citológico nessa situação. Em mulheres com LSIL e teste de DNA-HPV positivo para tipos oncogênicos, o risco em 5 anos para detecção de HSIL é significativamente maior do que em mulheres com LSIL e DNA-HPV negativo.

Segundo as Diretrizes Brasileiras do Ministério da Saúde, diante de uma paciente com um diagnóstico de LSIL, deve-se apenas repetir a citologia cervicovaginal, e essa deve ser realizada em um intervalo de 6 meses. Quando dois exames consecutivos com esse intervalo semestral forem negativos, deverá retornar à rotina trienal. Se algum exame citopatológico der alterado novamente, deverá ser encaminhada para realização de colposcopia. Se esse diagnóstico de LSIL for em mulheres imunossuprimidas, como as infectadas pelo HIV, ou por uso de imunossupressores, devem ser encaminhadas para colposcopia após o primeiro exame citopatológico mostrando LSIL.

Já nos diagnósticos de HSIL, deve ser encaminhado para a colposcopia.

1.4.2.Colposcopia

A colposcopia consiste em um método que tem por objetivo a visualização direta do colo uterino, utilizando lentes de aumento, antes e após reações obtidas através do uso de ácido acético e solução de lugol (Schiller), que permitem a identificação e caracterização de lesões clínicas e subclínicas dentro e fora da zona de transformação, intraepiteliais e invasoras, possibilitando avaliar a topografia, o aspecto e a extensão das lesões, direcionando o local mais indicado para a realização da biópsia. Tem alta sensibilidade, além de observar também vagina e vulva.

Nas LSIL, geralmente encontramos os achados colposcópicos anormais de Grau 1 (Menor): epitélio aceto-branco fino com bordas irregulares, mosaico fino, pontilhado fino. Enquanto nas HSIL, encontramos os achados colposcópicos anormais de Grau 2 (Maior): epitélio aceto branco denso (rápido aparecimento ao ácido acético); orifícios glandulares espessados, mosaico grosseiro; pontilhado grosseiro, borda delimitada (aguda), sinal da borda interna, sinal do cume.

Nos achados colposcópicos não específicos, como a queratose (leucoplasia), por exemplo, podemos encontrar lesões intraepiteliais de alto ou baixo grau, ou alterações benignas.

Essas diferenças serão ilustradas para um melhor reconhecimento.

Assim como na citopatologia, há sempre uma tentativa de unificar os laudos colposcópicos, a seguir está a nomenclatura mais recente pela International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC), estabelecida no Congresso Mundial de Patologia Cervical de 2011:

International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
Internationale Federation für Zervixpathologie und Kolposkopie
Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia
Fédération Internationale de Pathologie Cervicale et Colposcopie

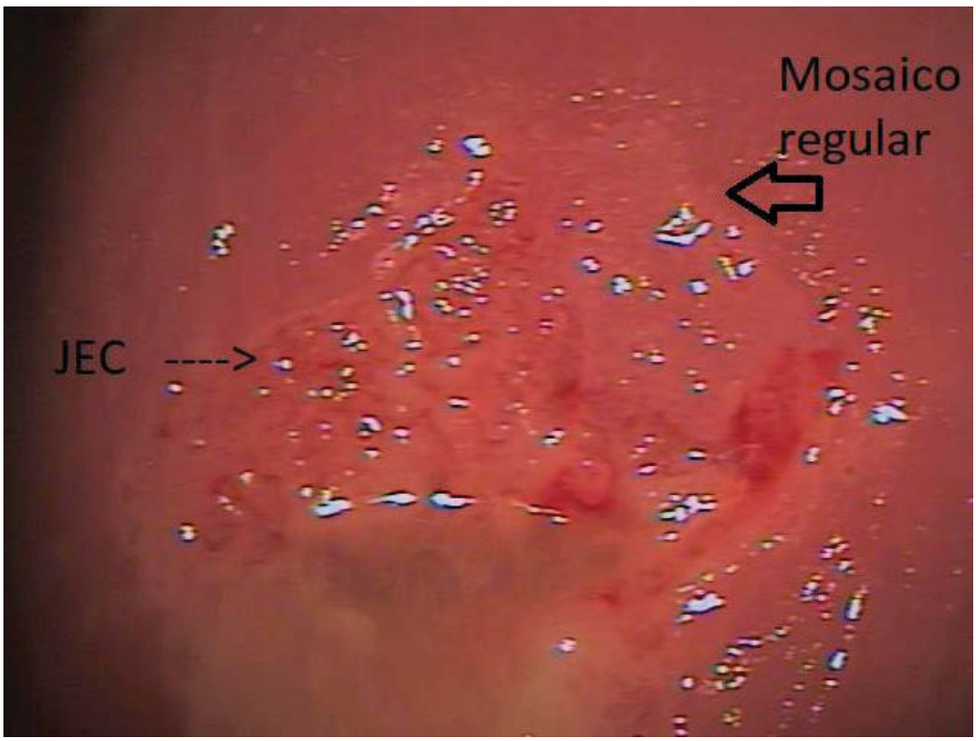
Nomenclatura IFCPC 2011[1]

Aceita no Congresso Mundial do Rio em 5 de Julho de 2011

Presidente do Comitê de Nomenclatura: Dr. Jacob Bornstein

Terminologia colposcópica do colo uterino IFCPC 2011[1]			
Avaliação Geral	•Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc) •Visibilidade da junção escamocolunar: completamente visível, parcialmente visível e não visível •Zona de transformação Tipo 1, 2 ou 3		
Achados colposcópicos normais	Epitélio escamoso original •Maduro •Atrófico Epitélio colunar •Ectopia Epitélio escamoso metaplásico •Cistos de Naboth •Orifícios (glândulas) abertos Deciduose na gravidez		
Achados colposcópicos anormais	**Princípios gerais**	**Localização da lesão** : Dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio **Tamanho da lesão** :Número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino	
	Grau 1 (Menor)	Epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica	Mosaico fino, Pontilhado fino
	Grau 2 (Maior)	Epitélio acetobranco denso, Acetobranqueamento de aparecimento rápido, orifícios glandulares espessados	Mosaico grosseiro, Pontilhado grosseiro Margem demarcada, Sinal da margem interna Sinal da crista (sobrelevado)
	Não específico	Leucoplasia (queratose, hiperqueratose), erosão, captação da solução de lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo)	
Suspeita de invasão	**Vasos atípicos** **Sinais adicionais**: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira.		
Miscelânea	Zona de transformação congênita, condiloma, pólipo (ectocervical/endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, sequela pós-tratamento, endometriose.		

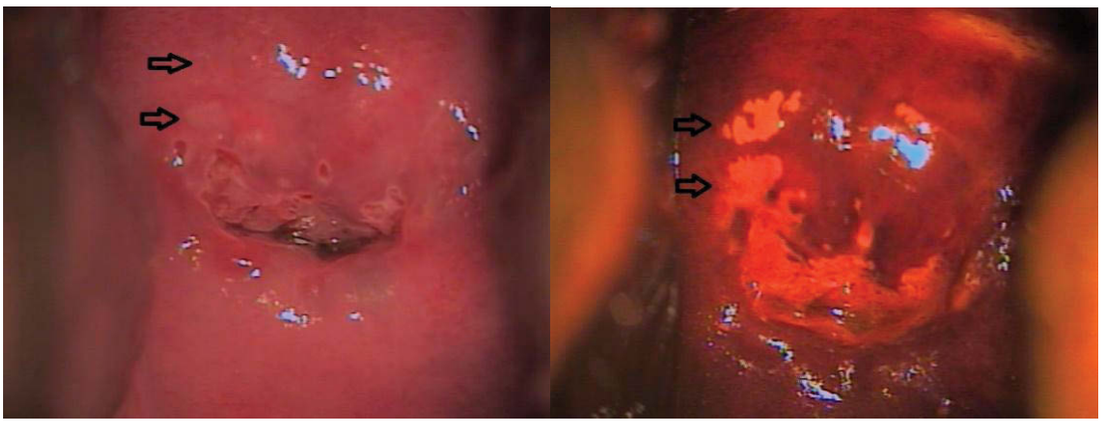
[1] Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011 IFCPC colposcopic nomenclature. In preparation for publication



Colo com mosaico regular à colposcopia – Histopatológico mostrou LSIL (NIC I com HPV).

Mosaico regular com ácido acético e após o teste de Schiller – LSIL (NIC I COM HPV).

Colo com vascularização hipertrófica e área satélite de epitélio branco –LSIL.



Epitélio branco tênue com teste de Schiller positivo – LSIL.

Epitélio branco espesso com acetorreatividade intensa e teste de Schiller positivo (HSIL).

1.4.3. Histopatologia

É o padrão-ouro para a confirmação diagnóstica das neoplasias intraepiteliais cervicais, triadas pela citologia para colposcopia, que seleciona a área de maior representatividade da lesão de maior gravidade. O tripé diagnóstico cito – colpo e histológico é muito importante para minimizar as falhas diagnósticas nas lesões intraepiteliais do trato genital inferior.

1.4.4 Tratamento

Segundo as Diretrizes Brasileiras, elaborada pelo Ministério da Saúde, nas pacientes com LSIL confirmadas por histopatológico, uma nova citologia deverá ser realizada a cada 6 meses em mulheres com mais de 30 anos, ou anualmente, nas mulheres até 30 anos. Caso o exame citopatológico seja negativo em dois exames seguidos, a mulher pode retornar à rotina de rastreamento citológico trienal. Mantido o diagnóstico citopatológico de LSIL, a mulher deverá ser mantida em seguimento citológico até que os exames retornem à normalidade. Caso haja persistência de LSIL por 24 meses (2 anos), a mulher deve ser reencaminhada para colposcopia. Na persistência de NIC I por 24 meses, pode continuar em seguimento, ou então realizar o tratamento, sendo

recomendada a individualização, considerando a idade, paridade e preferências da paciente, visualização da JEC, tendo como opções os métodos destrutivos (eletrocauterização, criocauterização ou laserterapia) ou métodos excisionais. Nas imunossuprimidas, o que difere é que são encaminhadas imediatamente para a colposcopia diante de um laudo citopatológico de LSIL, quando essa etapa de apenas seguimento com citologia.

Internacionalmente, as recomendações preconizadas para a conduta inicial de pacientes com diagnóstico citopatológico de LSIL variam, podendo haver o encaminhamento imediato para a colposcopia, a repetição da citologia em intervalos variáveis, com encaminhamento para colposcopia, caso o resultado subsequente se mantenha com LSIL ou apresente outras atipias, e a realização do teste de detecção de DNA-HPV, com encaminhamento para colposcopia caso o resultado seja positivo. Em mulheres com LSIL e teste de DNA-HPV positivo para tipos oncogênicos, o risco em 5 anos para progressão para NIC II e NIC III ou lesões mais graves é significativamente maior do que em mulheres com LSIL e DNA-HPV negativo. Porém, no nosso sistema único de saúde, não temos disponível esse teste.

Já nas HSIL, a terapêutica geralmente é instituída após confirmação histopatológica da lesão, com material de biópsia obtido guiado pela colposcopia. Deve ser realizada a excisão da zona de transformação atípica com cirurgia de alta frequência ou conização a frio. Alguns estudos de seguimento por longo prazo indicam que as mulheres tratadas para HSIL estão sob maior risco de desenvolverem câncer cervical subsequente em comparação à população geral, durante pelo menos 10 anos e talvez até 20 anos após o tratamento, algo em torno de 8%. O acompanhamento ideal para detecção de doença residual ou recorrente parece ser a citologia associada ou não colposcopia. Além disso, o teste de genotipagem de HPV também pode ser utilizado nesses casos pós-conização.

2. LESÕES PRÉ-INVASIVAS DA VULVA

2.1. INTRODUÇÃO

A lesão precursora da neoplasia de vulva é a neoplasia intraepitelial vulvar (VIN ou NIV), semelhante ao que ocorre no colo do útero. Em 2015, foi reclassificada pela International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), em lesão de baixo grau (LSIL), lesão de alto grau (HSIL) e NIV do tipo diferenciada (DNIV) seguindo a terminologia Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST). Outras lesões intraepiteliais vulvares são a doença de Paget e o melanoma *in situ* vulvar, que representam a NIV de tipo não escamoso. Será dado ênfase às NIV escamosas neste capítulo.

As lesões intraepiteliais vulvares de baixo grau (LSIL) estão relacionadas aos efeitos citopáticos do HPV de baixo potencial oncogênico, como o condiloma; as de alto grau (HSIL) são as anteriormente chamadas de NIV usual na classificação da ISSVD de 2004; e o termo NIV (diferenciada) para a NIV associada a dermatoses.

2.2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência da HSIL vulvar é de aproximadamente 5:100.000 mulheres ao ano, e sua incidência global vem aumentando devido à infecção pelo HPV, todavia não se observa aumento direto da incidência de carcinoma epidermoide vulvar, porque a taxa de progressão é baixa, podendo até haver regressão espontânea. Está associada à infecção por HPV de alto risco oncogênico, em especial os tipos 16 e 18. Acomete mais mulheres relativamente jovens, entre 30 e 40 anos. Tabagismo e imunossupressão parecem ser fatores de risco associados.

Já a NIV diferenciada é menos incidente quando comparada a NIV usual (HSIL). Incide em mulheres na pós-menopausa, com média aproximada de 67 anos e é frequente o seu achado adjacente ao carcinoma epidermoide da vulva. Associa-se às alterações epiteliais benignas da vulva, principalmente com o líquen escleroso.

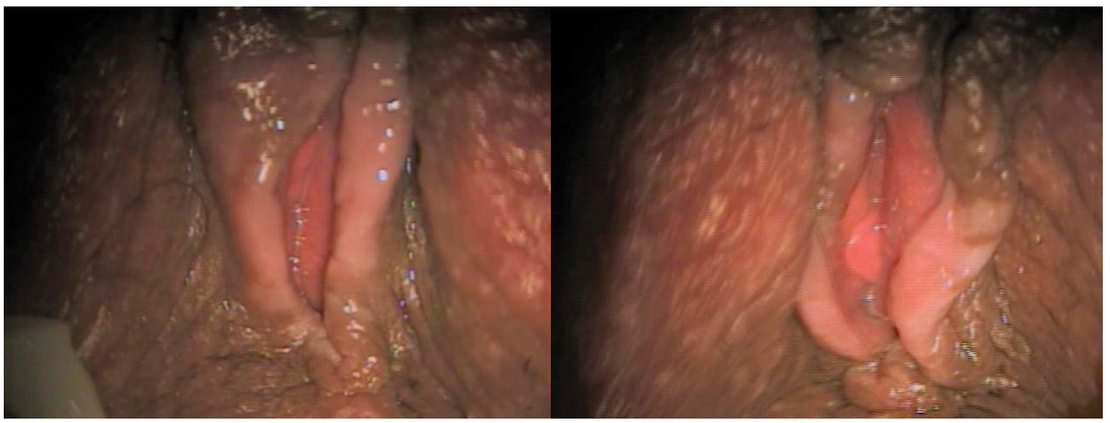
O risco de progressão dessas lesões para carcinoma epidermoide invasivo é incerto. Acredita-se que a taxa de progressão de NIV do tipo diferenciada para Carcinoma espinocelular (CEC) seja 3 vezes mais que a taxa de progressão da HSIL para CEC.

2.3. QUADRO CLÍNICO

A sintomatologia que pode apresentar são queixas frequentes de prurido crônico que pode variar de leve a intenso, ardência, fissuras, escoriações e desconforto local, mas podem ser assintomáticas. Quando usado o ácido acético a 5% na vulva, pode-se observar em alguns casos a acetorreatividade demarcando a lesão, melhor visualizada com ajuda do colposcópio que permite boa iluminação e usar lente de aumento.

2.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido pelo exame clínico, biópsia e estudo histopatológico. Na HSIL, o acometimento é maior em áreas de maior trauma na atividade sexual, áreas não pilosas, como: introito, períneo, pequenos lábios, pela inoculação do HPV. As lesões podem ter acetorreatividade, com padrão difuso, multifocal e pode ter associação com lesões de mesmo padrão em outras regiões do trato anogenital, como ânus, colo e vagina. As cores variam do branco ao escurecido (cinza, marrom) e pode ter padrão micropapilar ou até condilomatoso. Nas NIV diferenciadas, as lesões ocorrem mais em área de pele, com lesão unifocal, de coloração branca espessada e muitas vezes associadas com às sequelas do líquen.



Epitélio branco em pequenos lábios – LSIL vulvar.

2.5. TRATAMENTO

O tratamento da LSIL (Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, condiloma plano viral ou efeito citopático do papiloma vírus humano - HPV) geralmente não requer tratamento, exceto se houver sintomas ou apresentar lesões verrucosas. Isso porque os verdadeiros precursores da neoplasia vulvar são a HSIL e NIV diferenciada.

Nas HSIL, para escolha do tratamento, precisa-se considerar a localização, a extensão, o aspecto da lesão, idade da paciente, intensidade dos sintomas e risco de progressão para câncer. Pode ser medicamentoso, destrutivo ou cirúrgico (excisional) ou combinados.

Apesar desses medicamentos não terem sido aprovados pela ANVISA com essa finalidade, tem sido utilizados: imiquimode creme a 5% em sachês (imunomodulador com grande capacidade antiviral. Aplicar sobre a lesão um sachê de 250 mg, 3 vezes por semana, até 16 semanas); fluoruracila em creme a 5% (quimioterápico com efeito antimetabólico, citotóxico, antiproliferativo e imunomodulador, utilizado como 2ª linha ou em tratamentos associados nos casos recidivantes, em imunossuprimidas ou com lesões múltiplas. Aplicar sobre a lesão 1 x dia / 4-8 dias, ou 2 x semana / 6 a 10 semanas); ácido tricloroacético a 80% (é um agente dessecante, necrotizante, não tóxico e sem absorção sistêmica. Pode ser utilizado em lesões focais e pequenas, aplicado exclusivamente pelo médico com swab nas lesões em intervalos aproximados de 1 semana, se precisar, até 4 aplicações).

Opções destrutivas com energias podem ser: laser, radiofrequência pulsada, terapia fotodinâmica, diatermo-cauterização e criocauterização.

Os métodos excisionais podem variar de uma simples excisão da lesão até vulvectomia simples.

Independente do método terapêutico aplicado, existe uma taxa de recidiva, aproximada de 15 % na lesão unifocal, e mais de 25% na multifocal, e até 46% nos casos com margem comprometida. Nas pacientes portadoras de SIDA (AIDS), essa recidiva pode ser 3 vezes maior que na população em geral.

2.6. SEGUIMENTO

O seguimento pós-tratamento é indispensável devido ao risco de recidiva, sendo recomendado semestral nos primeiros 2 anos.

2.7. PREVENÇÃO

A prevenção que pode ser realizada é a vacinação do HPV, desestimular o tabagismo e identificar e tratar o líquen escleroso.

3. NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL

3.1. INTRODUÇÃO

A vagina é um canal tubular fibromuscular, recoberto por uma mucosa pregueada, semelhante ao epitélio escamoso ectocervical do colo, e faz a comunicação entre a vulva e o útero. Como o epitélio é similar, da mesma forma que no colo, pode acontecer as neoplasias intraepiteliais vaginais (VAIN ou NIVA), nos graus que variam de I a III (VAIN I, II e III), e que atualmente também foram agrupadas em LSIL (VAIN I) e HSIL (VAIN II e III).

3.2. EPIDEMIOLOGIA

A VAIN representa aproximadamente 1% de todas as neoplasias intraepiteliais do trato genital inferior. Nos EUA, sua incidência é de 0,2 a 0,3 caso por 100.000 mulheres, correspondendo a 100 vezes menos a incidência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Frequentemente, está associada à infecção por HPV, e a faixa etária mais acometida é 10 anos mais elevada que a de NIC, com média de 51 anos.

Os fatores de risco são semelhantes aos da neoplasia intraepitelial cervical e vulvar. Incide mais em mulheres com NIC ou antecedente de NIC, ou com história anterior de radioterapia para tratamento de câncer do colo do útero ou pós histerectomia por NIC, ou por câncer e em mulheres imunocomprometidas.

3.3. DIAGNÓSTICO

Nas pacientes com VAIN, a maioria é assintomática. O diagnóstico é feito por uma citologia alterada e identificação da lesão vaginal na colposcopia, sendo realizada a biópsia, quando necessário, que confirma a lesão. A lesão geralmente se localiza no terço superior da vagina (em 54% - 92% das vezes), 32% no terço inferior e 14% no terço médio. Porém, em 50% dos casos, é multifocal.

Durante a colposcopia, é importante examinar as quatro paredes da vagina em toda sua extensão e nas pacientes histerectomizadas pós-NIC ou neoplasia examinar, principalmente a cúpula vaginal nas regiões 3h e 9h (Dog ears).

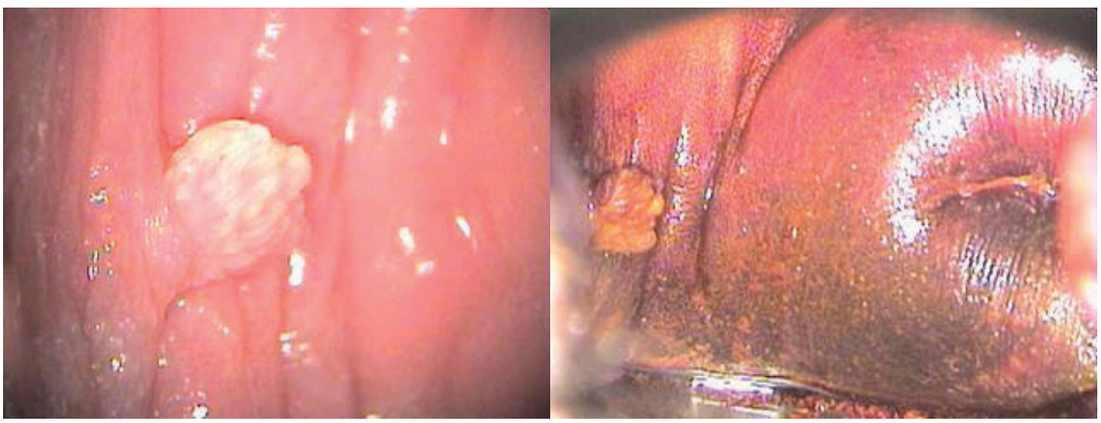
No quadro a seguir, está a terminologia colposcópica da vagina, recomendada pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) para uniformizar o laudo e propiciar melhor qualidade ao exame. Em analogia ao colo, as lesões de baixo grau (LSIL) são encontradas nos achados menores, e as lesões de alto grau (HSIL) nos achados maiores, devendo ser dada sua localização na descrição do laudo colposcópico.

International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
Internationale Federation für Zervixpathologie und Kolposkopie
Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia
Fédération Internationale de Pathologie Cervicale et Colposcopie

Terminologia colposcópica da vagina IFCPC 2011[1]		
Avaliação geral	Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc)	
Achados colposcópicos normais	Epitélio escamoso original • Maduro • Atrófico	
Achados colposcópicos anormais	**Princípios gerais**	Terço superior/ 2 terços inferiores Anterior/posterior/lateral (direito ou esquerdo)
	Grau 1 (menor)	Epitélio acetobranco tênue Mosaico fino Pontilhado fino
	Grau 2 (maior)	Epitélio acetobranco denso Mosaico grosseiro Pontilhado grosseiro.
	Suspeita de invasão	Vasos atípicos **Sinais adicionais**: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira
	Não específico	Epitélio colunar (adenose) Captação da solução de lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo)
Miscelânea	Erosão (traumática), condiloma, pólipo, cisto, endometriose, inflamação, estenose vaginal, Zona de transformação congênita	

3.4. TRATAMENTO

A VAIN I e HPV geralmente regridem espontaneamente, devendo ser controladas e, na sua persistência, serem tratadas. Pode-se realizar o tratamento destrutivo (eletrocauterização ou aplicação de ácido tricloroacético).



Lesão condilomatosa em introito vaginal à direita, com colo normal.

A escolha do tipo de tratamento da HSIL vaginal (VAIN II e III) depende da idade da paciente, da quantidade e da localização das lesões. Pode ser excisional, até mesmo com colpectomia em alguns casos, eletrocoagulação ou laser.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DST - J bras Doenças Sex Transm 2009: 21(4): 166-170 - ISSN: 0103-4065 - ISSN on-line: 2177-8264 Neoplasia Intraepitelial Cervical Cervical Intraepithelial Neoplasia AidéS, Almeida G, do Val I, Vespa Junior N, Campaner A.B.

2. Wilkinson E J, Stone I K. Atlas de Doenças da Vulva. Revinter. Segunda edição.

3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//... Acesso em: 12 junho 2021.

4. Lesão intraepitelial escamosa de alto grau da vulva Márcia Farina Kamilos http://www.sbpcuc.com.br/educacional.asp

5. 2011 IFCPC Nomenclature1 Accepted in Rio World Congress, July 5, 2011 Nomenclature Committee chairman: Jacob Bornstein MD

6. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J GynecolPathol. 1993;12(2):186-92. Review.

7. J Reprod Med. 1998 Jul;43(7):561-6.HPV, histologic grade and age. Risk factors for the progression of cervical intraepithelial neoplasia R Konno, C Paez, S Sato, A Yajima, A Fukao

8. ARTIGO ORIGINAL • Einstein (São Paulo) 13 (1) • Jan-Mar 2015 Rastreamento do câncer de colo uterino em jovens e idosas do Parque Indígena do Xingu: avaliação quanto à faixa etária preconizada no Brasil. de Góis N M, Speck J, Pinheiro E R, PereiraD, Rodrigues G R, Focchi J, Ribalta J.

9. Lamos C, Mihaljevic C, Aulmann S, et al. Detection of Human Papillomavirus Infection in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. PLoS One. 1;11(12); 2016

10. Srodon M, Stoler MH, Baber GB et al. The Distribution of Low and Highrisk HPV Types in Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VIN and VaIN). Am J Surg Pathol 2006.

11. Hodeib M, Cohen JG, Mehta S, et al. Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade VAIN. GynecolOncol. 141(3):507-10; 2016.

12. FEBRASGO - Manual de Orientação em Trato Genital Inferior e Colposcopia, Capítulo 14 Neoplasia Intraepitelial Cervical (diagnóstico):1156-66, 2010 disponível em http://www.febrasgo.org.br/site/?page_id=52 acessado em 15 de junho de 2021

13. Primo WQP, Mello IM, Primo GRP. Papilomavirus Humano (HPV) e Condiloma Genital. In: Primo WQP e Valença JEC editores. Coleção FEBRASGO - Doenças do Trato Genital Inferior. 1ª ed, São Paulo: Elsevier: 95-99, 2016.

14. Fedrizzi, EM. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital 1(1): 3-8, 2011.

15. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2 ed. Rio de Janeiro, 2016.

16. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Detecção precoce do câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2021a.

17. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2021b. 1 base de dados. Disponível em: https://www.inca.gov.br/app/mortalidade. Acesso em: 15 de junho 2021.

CAPÍTULO 29

CÂNCER DE VULVA E VAGINA

Marina Silva Camarço Lima
Sabas Carlos Vieira

1. CÂNCER DE VULVA

1.1 INTRODUÇÃO

O câncer de vulva representa cerca de 5% das neoplasias ginecológicas.[1] É uma neoplasia rara, ocorrendo sobretudo em mulheres na pós-menopausa.[1,2] Cerca de 85% das pacientes com câncer de vulva têm mais de 50 anos de idade, mas uma pequena parcela desse câncer pode ocorrer em mulheres mais jovens.[3] É importante notar que a porcentagem de mulheres jovens acometidas por câncer de vulva sofreu um aumento em consequência do crescimento de infecções por HPV.[4,5]

O tipo histológico mais comum da neoplasia de vulva é o carcinoma de células escamosas, que representa mais de 80% dos casos, e cerca de 60% são tumores localizados e apresentam uma taxa de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 85%. Já o melanoma vulvar representa 5% dos casos e é o segundo tipo de câncer vulvar mais comum, mas diferente do carcinoma de células escamosas, que apresenta uma sobrevida menor e uma maior porcentagem de doença avançada ao diagnóstico.[2,6]

1.2 EPIDEMIOLOGIA

De acordo com um estudo acerca do câncer de vulva em países de alta renda, confirmou-se uma maior incidência entre mulheres de idade mais avançada. Houve um aumento de 14% na incidência do câncer vulvar entre os países de alta renda, principalmente na Europa, na Oceania e na Ásia. Além disso, principalmente na América do Norte, a faixa etária acometida sofreu modificação, aumentando por volta de 38% o acometimento de mulheres com menos de 60 anos. Enquanto isso, a incidência entre as mulheres com mais de 60 anos ficou estável.[5]

Nos Estados Unidos, a neoplasia de vulva corresponde à aproximadamente 6% dos cânceres de órgãos reprodutivos femininos, é estimado que a chance de uma americana ter câncer vulvar é de 1 em 333. Estima-se ainda que, em 2022, mais de 6 mil casos de neoplasia vulvar serão diagnosticados, e cerca de 1.500 mulheres irão a óbito por esse câncer no Estados Unidos.[7]

1.3 FATORES DE RISCO PREDISPONENTES

Os fatores de risco principais são o tabagismo, imunodeficiências, doenças crônicas de pele da vulva, além de estar associado a infecções pelo Papilomavírus humano (HPV).[8] A idade avançada e a radiação pélvica prévia também são fatores de risco para o desenvolvimento de malignidades vulvares.[6]

1.4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Apesar do seu acometimento externo na genitália feminina, o câncer de vulva é geralmente diagnosticado de forma tardia. Num estudo, mais de 80% das pacientes avaliadas já estavam nos estágios II, III e IV, e menos de 20% se apresentavam em estágio I.[3]

Outro estudo realizado na população alemã notou que o diagnóstico tardio dessa neoplasia estava associado à clínica inespecífica apresentada pelo câncer de vulva em estágios iniciais. As pacientes, quando sintomáticas, podem apresentar pele espessada, prurido, dor e queimação, sangramento, corrimento, ulcerações e nódulos. Dessa forma, muitas delas são inicialmente diagnosticadas de forma equivocada com candidíase ou atrofia vulvovaginal pós-menopausa.[9]

O estadiamento para câncer de vulva (tabela 1) atualizado em 2009 pelo Comitê de Oncologia Ginecológica da FIGO é usado para as neoplasias da vulva, com exceção do tipo melanoma.[2]

Tabela 1. Estadiamento de câncer de vulva FIGO[2].

ESTÁGIO FIGO	ACHADOS CLÍNICOS /PATOLÓGICOS
ESTÁGIO I	Tumor confinado à vulva.
I A	Lesões ≤ 2 cm de tamanho, confinadas à vulva ou ao períneo e com invasão do estroma ≤ 1,0 mm, sem metástase linfonodal.
I B	Lesões > 2 cm de tamanho ou com invasão estromal > 1,0 mm, confinadas à vulva ou períneo, com linfonodos negativos.
ESTÁGIO II	Tumor de qualquer tamanho com extensão para estruturas perineais adjacentes (terço inferior da uretra, terço inferior da vagina, ânus) com linfonodos negativos.

ESTÁGIO III	Tumor de qualquer tamanho com ou sem extensão para estruturas perineais adjacentes (terço inferior da uretra, terço inferior da vagina, ânus) com linfonodos inguinofemorais positivos.
IIIA	1. Com 1 metástase linfonodal (≥5 mm), ou 2. Com 1–2 metástases em linfonodo(s) (<5 mm).
IIIB	1. Com 2 ou mais metástases linfonodais (≥5 mm), ou 2. Com 3 ou mais metástases linfonodais (<5 mm).
IIIC	Com linfonodos positivos com disseminação extracapsular.
ESTÁGIO IV	Tumor invade outras estruturas regionais (2/3 superiores da uretra, 2/3 superiores da vagina) ou estruturas distantes.
IV A	O tumor invade qualquer um dos seguintes: 1. mucosa uretral e/ou vaginal superior, mucosa vesical, mucosa retal ou fixada ao osso pélvico; ou 2. linfonodos inguinofemorais fixos ou ulcerados.
IV B	Qualquer metástase à distância, incluindo linfonodos pélvicos.

1.5 PATOLOGIA

A carcinogênese pode ocorrer de duas formas. Uma delas é típica de mulheres com mais de 50 anos e ocorre através de desordens epiteliais não neoplásicas (VNED), tendo como lesão precursora a neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Já a outra forma é mais comum em mulheres jovens e está relacionada à infecção pelo HPV, tendo como lesão precursora a NIV usual, ou seja, NIV associada ao Papilomavírus.[6,10]

O câncer de vulva compreende os seguintes subtipos histológicos[2]:

- Carcinoma de células escamosas;
- Melanoma vulvar;
- Carcinoma basocelular;
- Carcinoma verrucoso;
- Doença de Paget da vulva;
- Adenocarcinoma, sem outra especificação;
- Carcinoma da glândula de Bartholin.

1.6 TRATAMENTO E SEGUIMENTO

O tratamento de escolha para o câncer de vulva é a cirurgia. Não existe, porém, um tratamento preciso que deva ser aplicado em todas as pacientes, mas, sim, um planejamento terapêutico que varia de acordo com a extensão da doença e a decisão da paciente em aceitar a realização de uma cirurgia radical.[3]

Por também acometer mulheres jovens, a tendência do tratamento cirúrgico é ser menos radical e tentar diminuir a morbidade do procedimento operatório, porém, ao mesmo tempo, assegurar um bom desfecho oncológico.[8]

O tratamento cirúrgico atual indicado para a doença localmente avançada é a excisão do tumor vulvar (vulvectomia) associado ao esvaziamento linfonodal inguinofemoral ou pesquisa do linfonodo sentinela, essa diminui a morbidade da linfadenectomia.[1] Em determinados casos, é possível evitar a linfadenectomia pélvica, substituindo-a por radioterapia.[3] O CEC com profundidades de invasão inferior ou igual a 1 mm dispensa linfadenectomia.[6] Em pacientes com tumores localmente avançados ou que sejam inoperáveis à radioterapia e à quimioterapia, podem ser empregadas de forma neoadjuvante no intuito de torná-los ressecáveis.

Após a ressecção cirúrgica, a paciente deve ser submetida à radioterapia ou à quimioterapia, ou à associação de ambas, se apresentar linfonodos comprometidos. Existe uma forte correlação entre margem cirúrgica livre e recidiva do câncer de vulva, por isso é necessária uma margem microscópica de, no mínimo, 2 mm para que haja redução no risco de recidiva.[1] Outros fatores associados à recidiva são o tamanho da neoplasia e existência de metástase linfonodal.[6]

1.7 PREVENÇÃO E RASTREAMENTO

A vacinação contra o HPV é capaz de reduzir uma variada gama de cânceres associados à tal infecção, como câncer de colo do útero, vulva, vagina e ânus. São nove tipos incluídos em uma das vacinas contra o HPV, entre eles o tipo mais associado às neoplasias citadas é o HPV-16. A vacinação evitaria mais de 80% de todos os cânceres anogenitais femininos.[11,12] No Brasil, está disponível no SUS a vacinação contra o HPV, que inclui 4 sorotipos, 2 de baixo risco (6 e 11 associados a condilomas) e 2 de alto risco (16 e 18 associado ao câncer vulva).

1.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de vulva é uma neoplasia infrequente e ocorre sobretudo em mulheres na pós-menopausa. O diagnóstico precoce implica melhor sobrevida, e o tratamento é a ressecção cirúrgica com margens livres associadas, ou não, à técnica do linfonodo sentinela. Nos casos localmente avançados, pode ser necessária uma associação de radio e quimioterapia, seja em caráter neoadjuvante ou adjuvante.

Figura 1. Tumor em hemivulva direita. Biópsia carcinoma espinocelular. Tratado com ressecção cirúrgica com margens livres e pesquisa do linfonodo sentinela (azul patente e tecnécio).

Figura 2. Neoplasia intraepitelial à direita (NIV III) tratada com ressecção cirúrgica com margem livre.

Figura 3. Tumor de vulva localmente avançado. Caso para indicação de radio e quimioterapia neoadjuvante.

Figura 4. Carcinoma epidermoide em hemivulva esquerda.

Figura 5. Demarcação margem em torno de 1 cm.

Figura 6. Defeito resultante da ressecção radical.

Figura 7. Fechamento do defeito por sutura por aproximação.

Figura 8. Espécime cirúrgico. O histopatológico demonstrou margens laterais e profundas livres.

2 CÂNCER DE VAGINA

2.1 INTRODUÇÃO

O câncer de vagina é uma entidade rara e representa cerca de 2% dos cânceres genitais femininos. É mais comum em mulheres de idade avançada, sendo que metade dos casos ocorre após os 70 anos de idade. Apesar de ser mais típico de mulheres mais velhas, vem ocorrendo um aumento no número de neoplasias de vagina por Papilomavírus humano (HPV) de alto risco em pacientes jovens. Outra situação associada à neoplasia vaginal em mulheres jovens entre 18 e 22 anos é a exposição ao dietilestilbestrol (DES) intraútero. Estima-se que o câncer de vagina localizado tenha uma sobrevida em 5 anos de aproximadamente 66%, enquanto nos estágios avançados, apenas 24% sobrevivem mais de 5 anos. Além disso, apesar de representar uma baixa porcentagem de incidência de tumores primários, a vagina é um local frequente de metástase de câncer ginecológico e não ginecológico.[13,14,15,16]

Para ser considerado câncer de vagina primário, é preciso que não exista relato prévio com menos de 5 anos de neoplasia de colo uterino ou de vulva, carcinoma espinocelular ou carcinoma vulvar (17). Aproximadamente, 90% das neoplasias primárias de vagina são carcinoma de células escamosas. Enquanto isso, outros tipos histológicos, como o adenocarcinoma primário da vagina, o sarcoma e o melanoma, são mais raros.[18, 19]

O câncer vaginal pode ser categorizado em graus histológicos que auxiliam a identificar o prognóstico da doença:[19]

- GX: grau não pode ser avaliado.
- G1: bem diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado.
- G3: pouco ou indiferenciado.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Anualmente, nos Estados Unidos, são diagnosticadas quase 3 mil mulheres por ano com câncer de vagina, e aproximadamente 30% dessas pacientes não sobrevivem à neoplasia.[19] No Brasil, não existem dados suficientes para determinar a epidemiologia acerca do câncer de vagina, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) não possui estimativas para a neoplasia vaginal.

2.3 FATORES DE RISCO PREDISPONENTES

Os fatores de risco para neoplasia vaginal e neoplasia de colo do útero são muito semelhantes.[20] Os principais são: idade avançada, exposição ao dietilestilbestrol, adenose vaginal, infecção por HPV (principalmente HPV-16), câncer cervical ou lesão pré-cancerosa cervical, tabagismo, alcoolismo, infecção por HIV, múltiplos parceiros sexuais, coitarca antes dos 17 anos, tratamento prévio para tumor anogenital e imunossupressão.[20,21,22]

Um dos fatores de risco mais importantes é a infecção por HPV, principalmente a infecção pelo HPV 16. Esse vírus possui relação direta com a lesão maligna da vagina e com a neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN), que é uma lesão precursora de malignidade.[22, 23]

Cerca de 30% das pacientes com carcinoma vaginal primário têm passado de câncer cervical *in situ* ou invasivo tratado há 5 ou mais anos. Outro fator predisponente da neoplasia vaginal é ter história de radiação pélvica anterior.[18,22] Pacientes com relato anterior de câncer cervical ou neoplasia cervical também apresentam mais chances de desenvolver câncer vaginal.[20,24]

2.4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Os sintomas são inespecíficos, como sangramento vaginal anormal, corrimento ou disúria. Em casos avançados, a paciente pode referir dor pélvica. Diante da suspeita clínica, é preciso realizar o exame físico completo da paciente com inspeção visual e digital, avaliação do reto e vagina, exame especular, buscar linfonodomegalias inguinais e realizar a colposcopia com biópsia, sendo essa última o padrão-ouro para o diagnóstico.[19]

Para estadiar a neoplasia de vagina, é necessária uma análise clínica baseada no sistema da Federação de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). A federação encoraja o uso de exames de imagem para orientar a terapia, como a tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), no entanto os achados de imagem não podem ser empregados para alterar o estadiamento.[15,25]

O outro método de estadiamento do câncer de vagina é o TNM, da American Joint Committee on Cancer (AJCC), que é equivalente ao da FIGO. Os dois métodos usam como critérios da avaliação: a extensão do tumor (T), a disseminação para linfonodos próximos (N) e a metástase para locais distantes (M). Esses sistemas não são usados para estadiar o melanoma de vagina, que é estadiado como melanoma da pele.[26]

Tabela 2. Estadiamento do câncer de vagina FIGO.[18,26]

ESTADIAMENTO AJCC	ESTADIAMENTO TNM	ESTÁGIO FIGO	ACHADOS CLÍNICOS /PATOLÓGICOS
I A	T1a , N0 , M0	I	O câncer está limitado à vagina e é ≤ 2 cm.
IB	T1b, N0, M0	I	Câncer limitado à vagina e é > 2 cm.
IIA	T2a, N0, M0	II	O câncer atinge além da parede vaginal, mas não se estende até a parede pélvica e não é maior que 2 cm.
IIB	T2b, N0, M0	II	O câncer atinge além da parede vaginal, mas não se estende até a parede pélvica e é maior que 2 cm.
III	T1 a T3, N1, M0	III	O câncer pode ser de qualquer tamanho e pode estar invadindo a parede pélvica e/ou bloqueando o fluxo urinário (hidronefrose) causando disfunção renal. Presença de metástase para linfonodos inguinais. Mas não há metástase a distância.
	OU		
	T3, N0, M0	III	O câncer invade a parede pélvica e/ou bloqueando o fluxo urinário (hidronefrose) causando disfunção renal. Não se espalhou para linfonodos próximos ou para locais distantes.

IVA	T4, qualquer N, M0	IVA	O tumor atinge a bexiga e/ou mucosa retal e/ou extensão direta além da pelve verdadeira. Pode, ou não, ter se disseminado para linfonodos inguinais. Não apresenta metástase à distância.
IVB	Qualquer T, Qualquer N, M1	IV B	Houve disseminação para órgãos distantes.

O desfecho das pacientes é intimamente relacionado ao estágio em que se encontra o tumor. A sobrevida em 5 anos foi de até 84% para os tumores em estágio I, até 58% para o estágio II, 36% para estágio III e entre 18% e 36% para o estágio IV de acordo com dados publicados.[23,27]

Alguns fatores geram impacto negativo no prognóstico desses pacientes. Os principais preditores de prognóstico são estágio FIGO avançado da doença e MIB-1.[23]

2.5 PATOLOGIA

A forma de acometimento tumoral mais comum da vagina é por metástase, mas, quando acometida por câncer de origem primária, os principais tipos histológicos são carcinoma de células escamosas (mais comum) e o adenocarcinoma (segundo mais comum), essas duas formas histológicas são responsáveis por mais de 90% dos casos, enquanto os outros tipos, como melanoma, linfoma e sarcoma, correspondem a apenas 5% dos casos.[18]

O carcinoma epitelial invasivo é o carcinoma mais comum, sendo típico de mulheres acima de 60 anos, em contrapartida, os adenocarcinomas e o carcinoma *in situ* ocorrem mais em pacientes mais jovens.[28] O carcinoma de células escamosas é originado na mucosa vaginal, acomete mulheres na pós-menopausa e geralmente envolve o terço proximal da vagina, todavia o adenocarcinoma tem mais propensão a acometer pacientes mais jovens, em média dos 19 anos, e tem alta probabilidade para metástase linfonodal e pulmonar. Entre os adenocarcinomas, existe o subtipo adenocarcinoma de células claras, que é relacionado à exposição intrauterina ao dietilestilboestrol.[23]

O melanoma, por sua vez, é uma lesão com baixa sobrevida global em 5 anos (menor que 15%). Sua sobrevida é sabidamente relacionada com o nível de invasão de Clark. Segundo um estudo, a taxa de sobrevida em 3 anos foi de apenas 14% para as pacientes com nível V de Clark. O melanoma apresenta um prognóstico desfavorável, possivelmente ligado ao diagnóstico já em estádios mais avançados da doença.[28]

O sarcoma é a neoplasia vaginal mais rara, sendo mais frequente em pacientes menores de 1 ano ou em mulheres jovens. O sarcoma apresentou incidência variável, com um padrão de acometimento maior nas pacientes com menos de 70 anos, sendo que 22% das pacientes com sarcoma tinham menos de 14 anos.[28]

2.6 TRATAMENTO E SEGUIMENTO

O tratamento do câncer vaginal não é bem estabelecido e geralmente segue as diretrizes dos tratamentos do câncer de colo do útero. Nos tumores em estágio I, o mais empregado é a radioterapia, mas a cirurgia pode ser realizada em casos de lesões pouco invasivas e precoces. No estágio II, a radioterapia também é a escolha, uma vez que a cirurgia possui elevada morbidade, do estágio II ao IVA, é recomendada a realização de quimioterapia concomitante para elevar a sensibilização à radioterapia. Para as neoplasias em estágio III ou IVA, a radioterapia com feixe externo (EBRT) associada, ou não, com a braquiterapia é o tratamento indicado. Já nas pacientes em estágio IVB, a recomendação é a quimioterapia com radiação paliativa.[23]

O tratamento mais realizado para carcinoma *in situ* é a cirurgia, que é realizada em 84% dos pacientes. A indicação cirúrgica é mais usada no estágio I da neoplasia, em que se realiza excisão simples da lesão. Quando realizada em estágios mais avançados, passa a ser um procedimento mais mutilante, nesses casos, pode ser associada à radioterapia ou à quimioterapia adjuvante. De acordo com os resultados de um estudo, pacientes em estágio I e II submetidos somente à cirurgia obtiveram taxas de sobrevida em 5 anos maior do que as submetidas apenas com radioterapia ou associação de radioterapia e cirurgia. Nas pacientes com estágio III ou IV, o melhor resultado foi naquelas tratadas com associação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, que apresentaram uma taxa de sobrevida em 5 anos de 71%. Portanto, apesar de ser menos usada, a cirurgia teve melhor resultado de sobrevida do que a terapia com radiação nos pacientes em estágios iniciais da doença. Nas pacientes com recidiva local após radio e quimioterapia, o resgate cirúrgico deve ser ponderado, e em casos selecionados, a exenteração pélvica pode ser necessária.[28]

Por ser uma lesão rara, existe pouco conhecimento acerca do melanoma de vagina e, assim, não há um plano de tratamento padrão. Logo, o mais realizado é a terapia cirúrgica. A imunoterapia pode ser curativa em casos avançados, e a indicação dessa terapêutica segue os mesmos critérios do melanoma cutâneo. Em relação ao sarcoma, mais da metade das pacientes com menos de 14 anos foram tratadas com cirurgia e quimioterapia, obtendo-se uma taxa de sobrevida de 90%.[28]

2.7 PREVENÇÃO E RASTREAMENTO

São estratégias de prevenção: vacinação contra o vírus HPV, citologia da cúpula vaginal, colposcopia em pacientes histerectomizadas por lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e o acompanhamento individualizado de lesões pré-cancerosas.[29]

As pacientes que tiveram diagnóstico prévio de câncer de colo do útero ou câncer de vulva são orientadas a fazer o acompanhamento com citologia vaginal.[28]

2.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de vagina é uma neoplasia rara, cujo tratamento mais empregado é a cirurgia nos estádios iniciais. A radioterapia e a quimioterapia são empregadas nos estádios mais avançados. A sobrevida em 5 anos das pacientes com tumores iniciais é boa, no entanto, nos estádios avançados, a taxa de cura é baixa. A principal estratégia de prevenção é a vacinação contra o vírus HPV.

Figura 4. Melanoma amelanótico de vagina já com invasão da uretra. Paciente apresentava já no diagnóstico extensas metástases inguinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dias-Jr AR, Soares-Jr JM, de Faria MBS, Genta MLND, Carvalho JP, Baracat EC. Secondary healing strategy for difficult wound closure in invasive vulvar cancer: a pilot case-control study. Clinics [Internet]. 2019 Sep 2 [cited 2022 Apr 18];74. Available from: https://www.scielo.br/j/clin/a/pZXJS-4G73K8ZZSGpSQLvxLw/?lang=en

2. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2018 Oct;143:4–13.

3. Matthes A do CS, Marana HRC, Andrade JM da, Carrara HHA, Reis FJC dos, Velludo MASL, et al. Correlação entre Estadiamento Clínico e Cirúrgico de Pacientes com Carcinoma Invasor da Vulva. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [Internet]. 1999 Oct 1;21:549–52. Available from: https://www.scielo.br/j/rbgo/a/SbLXvStQNxjHZp9Ck9hHyYH/?lang=pt

4. Barlow EL, Kang Y-J, Hacker NF, Canfell K. Changing Trends in Vulvar Cancer Incidence and Mortality Rates in Australia Since 1982. International Journal of Gynecologic Cancer. 2015 Nov;25(9):1683–9.

5. Kang Y-J, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. International Journal of Cancer [Internet]. 2017 Dec 1;141(11):2174–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730615/

6. Capria A, Tahir N, Fatehi M. Vulva Cancer [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620867/

7. Key Statistics for Vulvar Cancer [Internet]. www.cancer.org. Available from: https://www.cancer.org/cancer/vulvar-cancer/about/key-statistics.html

8. Woelber L, Trillsch F, Kock L, Grimm D, Petersen C, Choschzick M, et al. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. Therapeutic Advances in Medical Oncology [Internet]. 2013 May 1;5(3):183–92. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3630479/

9. Muigai J, Jacob L, Dinas K, Kostev K, Kalder M. Potential delay in the diagnosis of vulvar cancer and associated risk factors in women treated in German gynecological practices. Oncotarget. 2018 Jan 3;9(9):8725–30.

10. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia Sociedade Brasileira de Cancerologia. Cancer de vulva. Disponível em: https://amb.org.br/files/ans/cancer_de_vulva.pdf

11. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. European Journal of Cancer [Internet]. 2015 Sep [cited 2021 Oct 27];51(13):1732–41. Available from: http://incan-mexico.org/wp_ginecologia/wp-content/uploads/Human-papillomavirus-genotype-attribution-in-female-anogenital-lesions.pdf

12. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2006 Dec 1;108(6):1361–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138767/

13. Key Statistics for Vaginal Cancer [Internet]. www.cancer.org. Available from: https://www.cancer.org/cancer/vaginal-cancer/about/key-statistics.html

14. Kaltenecker B, Tikaria R. Vaginal Cancer [Internet]. www.ncbi.nlm.nih.gov. StatPearls Publishing; 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559126/?report=printable

15. Rajaram S, Maheshwari A, Srivastava A. Staging for vaginal cancer. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2015 Aug;29(6):822–32.

16. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the Vagina. New England Journal of Medicine. 1971 Apr 22;284(16):878–81.

17. Shrivastava SBL, Agrawal G, Mittal M, Mishra P. Management of Vaginal Cancer. Reviews on Recent Clinical Trials [Internet]. 2015;10(4):289–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26411952/

18. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2015 Sep 30;131:S84–7.

19. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2013 Jan;63(1):11–30.

20. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A Population-Based Study of Squamous Cell Vaginal Cancer: HPV and Cofactors. Gynecologic Oncology. 2002 Feb;84(2):263–70.

21. Risk Factors for Vaginal Cancer [Internet]. www.cancer.org. Available from: https://www.cancer.org/cancer/vaginal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html

22. Ao M, Zheng D, Wang J, Gu X, Xi M. Risk factors analysis of persistence, progression and recurrence in vaginal intraepithelial neoplasia. Gynecologic Oncology. 2021 Sep;162(3):584–9.

23. Gardner CS, Sunil J, Klopp AH, Devine CE, Sagebiel T, Viswanathan C, et al. Primary vaginal cancer: role of MRI in diagnosis, staging and treatment. The British Journal of Radiology. 2015 Aug;88(1052):20150033.

24. Strander B, Hallgren J, Sparen P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. BMJ. 2014 Jan 14;348(jan14 1):f7361–1.

25. Larissa J. Lee MD, Anuja Jhingran MD, Elizabeth Kidd MD, Higinia Rosa Cardenes MD, Mohamed A. Elshaikh MD, Beth Erickson MD, et al. ACR Appropriateness Criteria® Management of Vaginal Cancer. Oncology [Internet]. 2013 Nov 15 [cited 2022 Apr 18];27(11). Available from: https://www.cancernetwork.com/view/acr-appropriateness-criteria-management-vaginal-cancer

26. Vaginal Cancer Stages [Internet]. www.cancer.org. [cited 2022 Apr 18]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/vaginal-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html

27. Davis KP, Stanhope CRobert, Garton GR, Atkinson EJ, O'Brien PC. Invasive vaginal carcinoma: Analysis of early-stage disease. Gynecologic Oncology. 1991 Aug;42(2):131–6.

28. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The national cancer data base report on cancer of the vagina. Cancer. 1998 Sep 1;83(5):1033–40.

29. Adams TS, Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2021 Oct;155(S1):19–27.

CAPÍTULO 30

CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

Benedito Borges da Silva (*in memoriam*)
Joyce Leal Barroso
Sabas Carlos Vieira

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero classifica-se como uma doença crônica, que surge de alterações intraepiteliais. Origina-se do epitélio escamoso da ectocérvice, sendo um carcinoma de células escamosas, ou do epitélio escamoso colunar do canal cervical, representando um adenocarcinoma cervical. Constitui-se como um grave problema de saúde responsável por atingir mulheres de todo o mundo, sobretudo nos países em desenvolvimento. No Brasil, o número de casos tem diminuído, mas a doença mata ainda milhares de brasileiras por ano.[37,40]

Majoritariamente, o carcinoma cervical origina-se na zona de transformação da mucosa ecto ou endocervical.[2]

O carcinoma do colo do útero inexiste em mulheres que não iniciaram a atividade sexual. Entretanto a possibilidade da doença eleva-se com o início precoce da atividade sexual, com o número de parceiros, exposição às doenças sexualmente transmissíveis e baixo poder aquisitivo. Além da infecção pelo Papilomavírus humano (HPV), representando a causa principal, são responsáveis pela progressão as alterações genéticas e epigenéticas adicionais, sendo essas comuns na carcinogênese cervical e metástase, reveladas por avanços recentes na biologia do câncer do colo do útero.[12,37]

Identificam-se lesões pré-cancerosas por meio de triagem citológica de células cervicais obtidas pelo exame de Papanicolau. Complementando-se a citologia, há técnicas moleculares sensíveis e específicas a fim de detectar o DNA do HPV, além de distinguir os tipos de alto risco dos de baixo risco.[4]

Neste capítulo, serão abordados os aspectos mais relevantes relacionados à epidemiologia, à etiologia, à prevenção, ao diagnóstico, ao estadiamento, ao tratamento, ao seguimento subsequente e às complicações decorrentes da doença e do tratamento.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Considera-se o câncer de colo de útero como um problema de saúde pública mundial, aproximando-se de uma incidência de 530 mil casos, associando-se com 256 mil óbitos por ano no mundo. No Brasil, é a terceira neoplasia primária mais incidente, com 16.710 casos novos, representando 7,5%, em 2020.[11,35,36]

Ademais, representa uma neoplasia com maior incidência em mulheres latino-americanas e uma das principais causas de morte por câncer em mulheres, principalmente em países de baixa e média renda. Em capitais e regiões brasileiras com maior concentração de renda, ocorreu queda na incidência, em virtude da ampliação do acesso aos serviços de saúde, bem como melhoria da qualidade do exame citopatológico. No Brasil, a maior incidência ocorre na região Norte, seguida das regiões Nordeste e Centro-Oeste, enquanto nas regiões Sul e Sudeste, a incidência é menor.[15,34]

1.3 ETIOLOGIA

Segundo a Organização Mundial de Saúde, fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero constituem infecção por HPV, início precoce de atividade sexual, relações sexuais sem preservativo, grande número de parceiros sexuais, outras infecções transmissíveis, por exemplo, a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), outras condições associadas à diminuição da imunidade, tabagismo e uso prolongado de contraceptivo oral.[17]

O câncer do colo do útero também pode ser relacionado a fatores epidemiológicos que podem ser minimizados caso haja a prevenção e uma atuação eficiente dos profissionais de saúde de forma organizada. Ademais, a adesão das mulheres para a realização do exame citopatológico, exame determinante para a incidência dessa neoplasia, é de suma importância para rastrear a doença. Além disso, a *Gardnerella vaginalis* é um agente que se mostra frequente na presença de anormalidades. Tal bactéria identifica-se como facilitadora da penetração do HPV devido à agressão tecidual que aumenta o risco de desenvolvimento do câncer de colo uterino, além de apresentar etiologia polimicrobiana, responsável por espalhar exotoxinas que se aderem à mucosa, agredindo-a.[24]

Reconheceu-se que o vírus HPV é o principal fator etiológico da neoplasia do colo do útero na década de 70. Entretanto as primeiras observações que relacionavam as lesões verrucosas cutâneas ou mucosas com um agente infeccioso iniciaram na década de 20. O vírus caracteriza-se por ser relativamente pequeno, não envelopado, com 55 nm de diâmetro. O genoma desse é uma molécula de DNA duplo com cerca de 8.000 bases pareadas, contendo três regiões: distal (L), contendo dois genes – L1 e L2 – que codificam as cápsulas das proteínas virais; proximal (E), responsável por codificar as proteínas envolvidas na replicação viral e no controle de transcrição E1 e E2 e de genes que se transformam em E6, E7 e E5; e regiões E e L.[22]

O desenvolvimento de lesões invasivas, bem como a associação a lesões precursoras de câncer do colo do útero, está intrinsecamente precedido pela infecção advinda do vírus HPV, que

é um vírus de DNA, e os seus genes podem ser responsáveis pela manipulação do controle do ciclo celular do hospedeiro a fim da promoção de sua persistência e replicação, sendo que os de baixo risco causam lesões benignas e não possuem potencial oncogênico, enquanto os de alto risco causam o câncer do colo do útero e suas lesões precursoras. Associam-se a essa doença os tipos de HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39,45, 51, 56, 58, 59 e 68.[29]

1.4 PREVENÇÃO

A prevenção e o controle do câncer de colo do útero incluem intervenções programáticas a fim de evitar a infecção pelo HPV. O objetivo é a diminuição de sua carga através da redução da infecção, da detecção e do tratamento de lesões cervicais pré-cancerosas em tempo hábil, diagnóstico e tratamento do câncer invasivo.[40]

Há três componentes independentes indispensáveis. O primário cursa com o propósito de reduzir o número de casos através da vacinação de meninas e meninos entre 09 e 15 anos, antes do início da vida sexual e educação sexual com a finalidade de reduzir a transmissão do HPV, bem como outras doenças sexualmente transmissíveis, além da promoção do uso do preservativo masculino. O componente secundário visa diminuir a incidência, prevalência e mortalidade associada, realizado por meio do exame preventivo, também chamado de Papanicolau. O terciário almeja diminuir o número de óbitos por meio da facilitação do diagnóstico e tratamento da doença, aliado a cuidados paliativos que visem ao alívio da dor e do sofrimento das pacientes com doenças metastáticas incuráveis.[37,39]

Vale ressaltar que consta em bula da vacina tetravalente a vacinação de homens até os 26 anos de idade e das mulheres até os 45 anos. Os pacientes com diagnóstico de câncer também podem ser vacinados no SUS até os 45 anos.

A vacina tetravalente reduz não só o risco de câncer de colo do útero, mas também de vulva, vagina, ânus, pênis e orofaringe, sendo fundamental que os ginecologistas conscientizem as mães a vacinarem suas crianças, pois a cobertura no Brasil ainda não está adequada.

1.5 DIAGNÓSTICO

1.5.1 Sinais Clínicos

Manifestações clinicamente induzidas pelo HPV são polimórficas, como o condiloma acuminado, espiculadas, com circunvoluções, ou mesmo planas. Pode variar de um milímetro a vários centímetros, podendo ser únicas ou múltiplas, achatadas ou papulosas, embora essas sejam encontradas majoritariamente. A superfície das lesões é fosca, aveludada ou semelhante à da couve-flor, apresentando-se da cor da pele, eritematosa ou hiperpigmentada. Em geral, as lesões são assintomáticas nos estágios iniciais, no entanto podem ser dolorosas, friáveis ou sangrantes.[6]

No homem, podem ocorrer lesões mais frequentes no folheto interno do prepúcio, sulco bálano-prepucial ou glande ou localizar-se na pele do pênis e do escroto. Na mulher, as lesões

costumam manifestar-se na vulva, vagina e cérvice. Em ambos os sexos, podem ocorrer nas regiões inguinais ou perianais. Menos frequentemente, podem ser localizadas em áreas extragenitais, como conjuntivas, mucosa nasal, oral e laríngea.[6]

1.5.2 Citologia

O exame citológico, também chamado de Papanicolau ou citologia oncótica, representa o principal método a fim de detectar o câncer do colo uterino e das lesões precursoras. Indica-se na rotina como um método de triagem para diagnosticar neoplasia intraepitelial ou câncer invasivo associado. Não se detecta o vírus HPV, mas as alterações celulares causadas pelo HPV. Apesar de possuir grande especificidade, apresenta sensibilidade limitada pela variação da interpretação dos resultados. Porém, quando o exame envolve coleta, processamento e leitura das lâminas bem realizados são de fundamental importância no rastreamento.[3]

Muitas mulheres são reencaminhadas para unidades básicas, após diagnóstico ou tratamento, para o seguimento do exame. Entretanto, recomenda-se aos profissionais da atenção secundária e terciária o reecaminhamento formal, de modo a resumir a história clínica, diagnóstico e tratamento realizados, além de orientação aos profissionais da Atenção Primária quanto ao seguimento. A estratégia mais amplamente adotada representa a realização periódica do exame citopatológico. O componente mais importante no âmbito da atenção primária consta-se em atingir alta cobertura da população definida como alvo, de modo a obter significativa redução da incidência e da mortalidade.[11]

Independente de haver locais que possuem uma oferta regular de rastreamento do câncer de colo do útero, não há uma diminuição expressiva em sua incidência, visto a sinergia de fatores, como: conhecimento e representações das mulheres sobre a doença, tais como programas de rastreamento predominantemente oportunistas, baixa condição socioeconômica, qualidade do rastreamento, atraso no diagnóstico e no início do tratamento, além da estrutura e do processo de trabalho das equipes. Embora evitável, considera-se que ações para o controle demandam de tecnologias para o diagnóstico e tratamento das lesões precursoras, permitindo a cura em aproximadamente 100% dos casos diagnosticados na fase inicial.[16]

A história natural envolve um longo período de lesões precursoras, assintomáticas, curáveis na quase totalidade dos casos quando tratados da forma correta, conhecidas como NIC II/III, ou lesões de alto grau (HSIL), e AIS. A NIC I (lesão de baixo grau: LSIL) envolve a expressão citomorfológica de uma infecção transitória produzida pelo HPV e tem alta probabilidade de regredir.

A recomendação para rastreamento do câncer do colo do útero para as pacientes sexualmente ativas é iniciar aos 25 anos e após 2 exames normais deve ser realizada a cada 3 anos até os 64 anos de idade. Essa recomendação é para pacientes assintomáticos. Na presença de sintomas, o exame ginecológico deve ser realizado e a conduta deve ser adotada de acordo com os achados, podendo ser necessário tratamento de infecções cérvico-vaginais presentes, realização de Papanicolau, colposcopia e/ou biópsia.[11]

O rastreamento em mulheres com menos de 25 anos não tem impacto na redução da incidência ou mortalidade por câncer do colo do útero.[11]

Quadro 1. Nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada desde o início do uso do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais e suas equivalências.

Classificação Citológica de Papanicolau (1941)	Classificação Histológica da OMS (1952)	Classificação Histológica de Richard (1967)	Sistema Bethesda (2001)	Classificação Citológica Brasileira (2006)
Classe I	-	-	-	-
Classe II	-	-	Alterações benignas	Alterações benignas
-	-	-	Atipias de significado indeterminado	Atipias de significado indeterminado
Classe III	Displasia leve Displasia moderada e acentuada	NIC I NIC II e NIC III	LSIL HSIL	LSIL HSIL
Classe IV	Carcinoma *in situ*	NIC III	HSIL Adenocarcinoma *in situ* (AIS)	HSIL AIS
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Fonte: Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2016.[11]

Em 2022, a FEBRASGO recomendou que, quando disponível, a pesquisa do DNA-HPV deve ser oferecida como método preferível de rastreamento do câncer do colo do útero, apresentando como principal vantagem uma menor taxa de falso-negativo. O exame deve ser realizado a cada 5 anos em pacientes sexualmente ativas a partir dos 25 anos (Carvalho CF et al, Femina. 50(4): 200-7,2022).

As principais recomendações foram:

"O teste de HPV isolado é tão efetivo quanto o coteste e apresenta menor custo. O coteste não é recomendado para o rastreamento primário."

"Mulheres entre 25 e 29 anos devem ser rastreadas com teste de HPV. Para reduzir o risco de diagnóstico em excesso, os testes de genotipagem devem ser utilizados preferencialmente nessa situação. Para as mulheres que apresentam preocupações sobre os efeitos em futuras gestações, uma decisão conjunta deve ser considerada no tratamento quando o risco de desenvolvimento de lesões invasivas é baixo."

"A citologia deve ser realizada após um teste de HPV positivo, evitando-se colposcopias desnecessárias. A citologia de base líquida, utilizando a mesma amostra (teste reflexo), é preferível, evitando as perdas de seguimento."

"Quando o teste de HPV for positivo, e a citologia apresentar alguma atipia, as mulheres deverão ser encaminhadas para a colposcopia. Em mulheres com menos de 30 anos, quando o seguimento não for um problema, um novo teste de HPV após um ano poderá ser considerado se a citologia apresentar atipias discretas (ASC-US ou LSIL)."

"Não existem evidências suficientes para estabelecer uma recomendação com relação a impressões colposcópicas discordantes de outros testes. Embora não exista um consenso, o resultado da citologia pode direcionar o manejo: se o resultado citológico for ASC-US ou LSIL, há a possibilidade de repetir o teste de HPV em 12 meses; se o resultado citológico for ASC-H, AGC ou HSIL+, há a possibilidade de realizar um procedimento excisional (conização), aguardando, ou não, os resultados da avaliação endocervical."

"A biópsia poderá ser dispensada quando o teste de HPV for positivo e a citologia e a colposcopia forem anormais em mulheres com mais de 30 anos. Em mulheres mais jovens, a biópsia é recomendada para evitar o tratamento excessivo."

"Quando um teste de HPV for positivo, e a citologia apresentar-se negativa, é recomendado o seguimento em um ano com um novo teste de HPV. Caso exista um histórico prévio de teste de HPV positivo ou citologia HSIL+, a recomendação é encaminhar para a colposcopia mesmo se o resultado da citologia for negativo."

"Quando um exame de genotipagem de HPV se apresentar positivo para os subtipos 16 e/ou 18, a mulher deverá ser encaminhada imediatamente para a colposcopia, sem considerar o resultado da citologia reflexa. Se a impressão colposcópica for de LSIL, uma biópsia deverá ser realizada. Se a impressão colposcópica for de HSIL+, o tratamento excisional será preferível, exceto em mulheres com menos de 25 anos, quando a realização da biópsia será obrigatória."

"Quando o teste de HPV for positivo para os subtipos 16 e/ou 18, e a impressão colposcópica for negativa (exame normal), o resultado da citologia deverá ser avaliado. Se o resultado da citologia for ASC-H ou HSIL+, um procedimento excisional deverá ser considerado. Quando o resultado da citologia for negativo, ASC-US ou LSIL, o seguimento deverá incluir uma nova citologia e colposcopia em 6 meses e um novo teste de HPV em um ano."

"O rastreamento deve ser encerrado após os 65 anos se o seguimento tiver sido adequado nos últimos 10 anos. Caso a mulher apresente um histórico de HSIL+, recomenda-se que o rastreamento seja continuado por até 25 anos ou até que a expectativa de vida seja alcançada."

"O rastreamento em gestantes deve ser o mesmo que aquele para as mulheres não gestantes. Biópsias só são aceitáveis durante a gravidez se houver suspeita de lesão invasiva."

"O rastreamento em mulheres com comprometimento imunológico deve-se iniciar a partir do primeiro ano após a primeira relação sexual, a cada 6-12 meses – com citologia para mulheres com menos de 25 anos e teste de HPV para mulheres com mais de 25 anos. O manejo deve considerar que esse grupo apresenta alto risco para o desenvolvimento de HSIL+."

"O rastreamento de mulheres vacinadas deve ser o mesmo daquelas não vacinadas, visto que as taxas de cobertura vacinal no Brasil ainda não atingiram níveis seguros para que sejam sugeridas mudanças nas recomendações."

Recomendação FEBRASGO 2022 (Carvalho CF et al, Femina. 50(4): 200-7,2022)

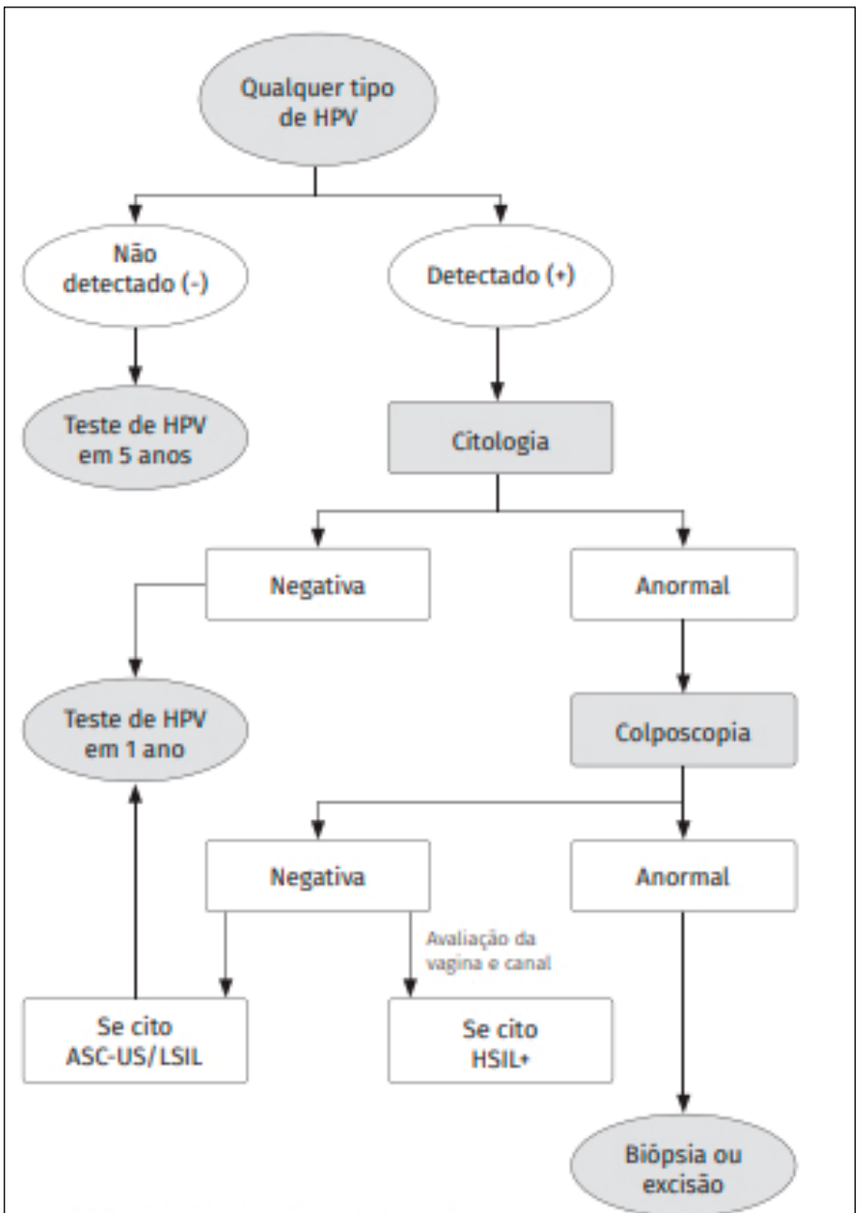


Figura 1. Recomendações para o manejo do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste de detecção do DNA-HPV de alto risco em mulheres com 25 anos ou mais, quando a genotipagem não estiver disponível ou quando os tipos de alto risco outros que não os 16 e/ou 18 forem detectados

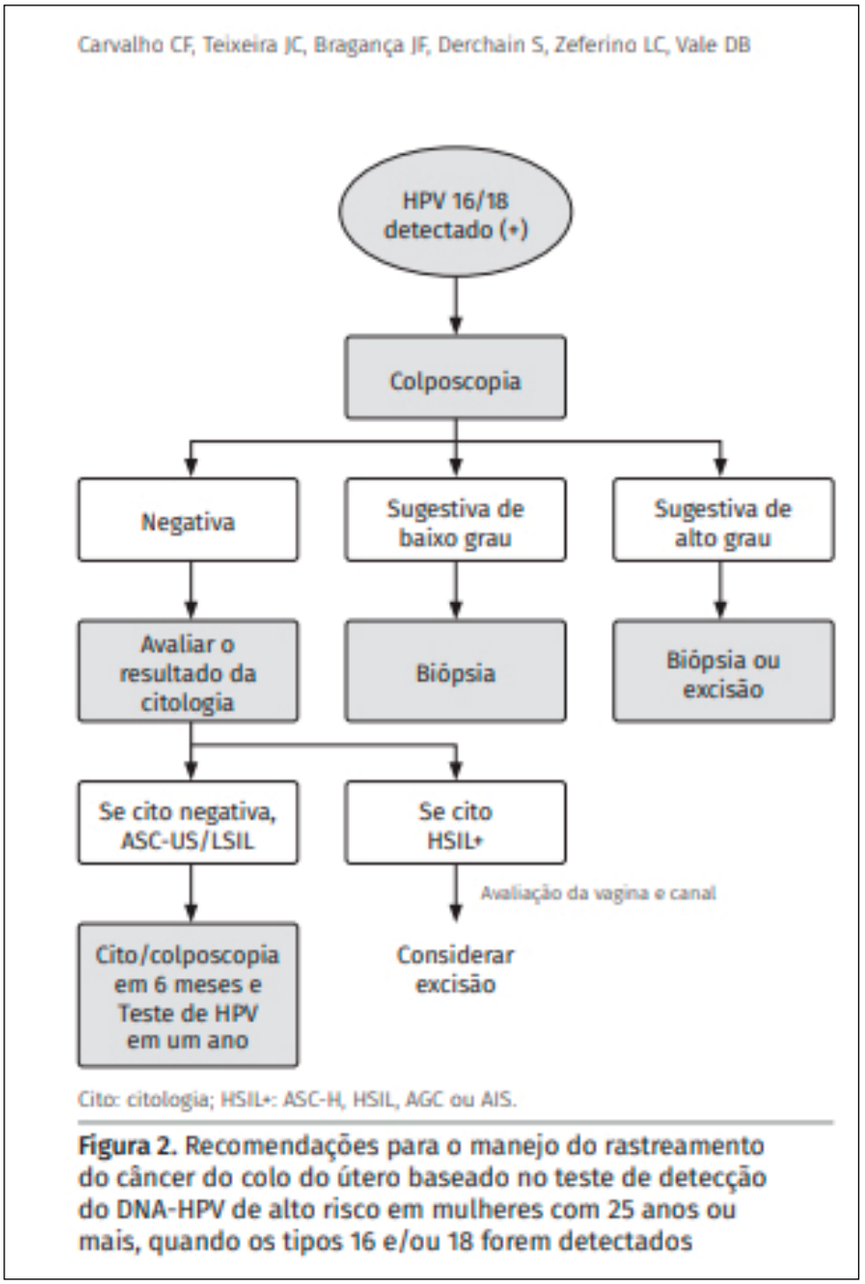


Figura 2. Recomendações para o manejo do rastreamento do câncer do colo do útero baseado no teste de detecção do DNA-HPV de alto risco em mulheres com 25 anos ou mais, quando os tipos 16 e/ou 18 forem detectados

1.5.3 Colposcopia

A colposcopia assume um papel amplo que não se restringe a um simples método para orientar o local a ser realizada a biópsia com subsequente exame histopatológico. Necessita-se de conhecimentos correlacionados com bases anatômicas e fisiológicas do colo uterino, da vagina, da vulva e do períneo, além de uma grande experiência clínica. Possibilita o estudo de lesões em colo e vagina, remetendo a um perfeito registro por meio de fotografias e laudo, possibilitando condutas mais conservadoras das lesões HPV induzidas. A visualização é possível por meio da aplicação de dois reagentes químicos, sendo, respectivamente, o ácido acético e o iodo. Os achados colposcópicos anormais mais importantes são: epitélio acetobranco plano ou micropapilar, pontilhado, mosaico, leucoplasia, zona iodo negativa, vasos atípicos.[14,18]

Representa um exame subjetivo, cujo objetivo é rastrear lesões vaginais e do colo do útero, geralmente não identificadas a olho nu, podendo, ou não, estar associada à biópsia. Solicita-se quando células alteradas ou lesões pelo vírus HPV são identificadas na citologia oncótica ou quando se identifica DNA-HPV de alto risco carcinogênico. Se devidamente realizada, mostra-se de suma importância para confirmar um laudo positivo ou negativo, contabilizado por métodos citológicos e histológicos. Por outro lado, não se indica de rotina em pacientes assintomáticas e com exame físico do colo do útero normal. Nesse cenário, o exame traz mais malefícios do que benefícios, sobretudo sofrimento psicológico e biópsias desnecessárias.[32]

1.6 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Os avanços observados na biologia celular possibilitaram identificar vários genes, envolvidos no crescimento celular, chamados de protooncogenes, que proporcionam melhor conhecimento do processo da carcinogênese humana. A ativação dos protooncogenes resultam em neoplasias, bem como a inativação dos chamados genes supressores de tumor. Nos vírus, seja durante a realização da transdução ou por meio da expressão aumentada, ocasionada durante a inserção próxima a promotores virais potentes, há a ativação de um protooncogene em *v-onc*.[19]

A reação em cadeia da polimerase (PCR) representa um teste de alta sensibilidade, utilizado em pesquisas a fim da comprovação da existência, ou não, do DNA do HPV. Consiste na amplificação deste, em uso como iniciadores, também chamados de primers, sequências conservadas da região L do HPV. Nas amostras em que há o DNA detectado, há a possibilidade de identificação do genótipo do vírus em virtude da amplificação de regiões específicas para cada um dos vírus de alto ou baixo risco, geralmente sequências dos genes E6 e E7 dos subtipos do HPV.[3]

A captura híbrida fornece a amplificação de sinal, responsável por usar sondas de RNA marcadas com o objetivo de hibridizar-se ao DNA-alvo. A versão captura híbrida II detecta o DNA viral através de sondas de RNA que reconhecem sequências de HPV de baixo e alto risco, e detectam o DNA viral em meio cérvico-vaginal.[3]

A pesquisa dos transcritos E6 e E7 de HPV de alto risco eleva a especificidade, bem como a sensibilidade dos testes utilizados na triagem, como a citologia e a detecção de DNA, indicam lesões que elevam a chance de o câncer progredir. As oncoproteínas E6 e E7 representam marcadores precoces de câncer. Tecnologias que permitem detectá-los e quantificá-los objetivam avaliar a atividade oncogênica viral.[3]

Nota-se que são técnicas facilmente utilizadas em laboratórios devidamente equipados, porém, consequentemente, de custo elevado. Assim, decerto, a maior eficácia de técnicas de diagnóstico molecular, ao observar a presença do DNA viral, ainda que casos assintomáticos, evidencia-se a importância dos testes moleculares no diagnóstico precoce de infecções pelo HPV, a fim de iniciar o acompanhamento clínico e evitar a evolução da infecção para o câncer. No entanto não se torna imprescindível, visto que o conhecimento da sorotipagem do HPV não altera o tratamento dos pacientes com câncer de colo de útero.[5,28] Como visto anteriormente, a FEBRASGO alterou sua recomendação para rastreamento do câncer do colo do útero, incorporando o teste do DNA-HPV.

1.7 ESTADIAMENTO

Pacientes com câncer de colo uterino devem ser estadiadas segundo a classificação TNM, e o estadiamento clínico (FIGO) deve ser documentado (tabela 1). O estadiamento TNM baseia-se na correlação de modalidades, incluindo exame físico, exames de imagem e histopatologia, após discussão multidisciplinar. Determina-se através do status tumoral (T), status do linfonodo (N) e status sistêmico (M).[8]

O estadiamento deve ser feito através de exame clínico complementado por exames subsidiários em casos que, aparentemente, encontram-se no estádio IIA em diante. Exames indicados pela FIGO são cistoscopia, retossigmoidoscopia, ambos seguidos de biópsia de lesões vesicais e retais consideradas suspeitas. Realiza-se o exame clínico ginecológico completo, porém enfatizando o exame do colo uterino, avaliando dimensões, ulceração e sangramento, dos fórnices e paredes vaginais, além dos paramétrios pelo toque retal, notando se há dor, espessamento e/ou nodulação. O método mais preciso para avaliação da extensão da doença constitui o estadiamento cirúrgico pré-tratamento. Porém não há evidências que essa modalidade resulte em uma melhora da sobrevida. Dessa forma, deve ser reservada apenas para os casos incluídos em ensaios clínicos.[1]

Quadro 2. Estadiamento FIGO.

Estádio		Descrição
I	I	As células cancerígenas cresceram da superfície do colo do útero para os tecidos mais profundos. O tumor não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para locais distantes.
	IA	Há uma quantidade muito pequena de doença que pode ser visualizada apenas sob um microscópio. O tumor não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para locais distantes.
	IA1	O tumor só pode ser visualizado sob um microscópio e tem menos de 3 mm de profundidade, não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IA2	O tumor só pode ser visualizado com microscópio, tem entre 3 mm e 5 mm de profundidade, não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB	Isso inclui o tumor em estágio I, que se espalhou até 5 mm, mas ainda está limitado ao colo do útero. Não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB1	O tumor tem entre 5 mm e 2 cm de tamanho, mas não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB2	O tumor tem entre 2 cm e 4 cm de tamanho, mas não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IB3	O tumor tem pelo menos 4 cm de tamanho e está limitado ao colo do útero. Não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.

II	II	O tumor cresceu além do colo do útero, mas não invadiu as paredes da pelve ou a parte inferior da vagina. Não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIA	O tumor cresceu além do colo do útero e do útero, mas não se disseminou para os tecidos próximos ao colo do útero (paramétrio). Não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIAI	O tumor não é maior que 4 cm. Não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIA2	O tumor tem 4 cm ou mais. Não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIB	O tumor cresceu além do colo do útero e se disseminou para os tecidos próximos ao colo do útero (os paramétricos). Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
III	III	O tumor invadiu a parte inferior da vagina ou as paredes da pelve. Pode estar bloqueando os ureteres (tubos que transportam a urina dos rins para a bexiga). Pode (ou não) ter se disseminado para os linfonodos próximos, mas não se disseminou para outros órgãos.
	IIIA	O tumor se espalhou para a parte inferior da vagina, mas não para as paredes da pelve. Não se disseminou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos.
	IIIB	O tumor cresceu nas paredes da pelve e/ou está bloqueando um ou ambos os ureteres, causando problemas nos rins (hidronefrose). Mas não se disseminou para os linfonodos próximos, nem se espalhou para outros órgãos.
	IIIC	O tumor pode ser de qualquer tamanho. Os exames de imagem ou uma biópsia mostram que se disseminou para os linfonodos pélvicos próximos (IIIC1) ou linfonodos para-aórticos (IIIC2). Mas não se disseminou para outros órgãos.
IV	IV	O tumor invadiu a bexiga ou reto, ou se disseminou para outros órgãos, como pulmões ou ossos.
	IVA	O câncer invadiu a bexiga ou reto, ou se disseminou além da pelve.
	IVB	O tumor se disseminou para outros órgãos além da área pélvica, como linfonodos distantes, pulmões ou ossos.

Fonte: Bhatla, Sharma, Sankaranarayanan, 2008.[2]

1.8 EXAMES DE IMAGEM

Embora o estadiamento do carcinoma do colo do útero seja realizado por exame clínico, a avaliação através de imagens deve ser realizada, caso seja possível. Os exames de imagem permitem avaliar com mais precisão a extensão e as características do tumor, evitando a realização de cirurgias inadequadas em casos avançados e avaliados como operáveis clinicamente.[27]

A ultrassonografia é muito utilizada. No entanto fornece pouca informação com relação à neoplasia maligna de colo uterino. O estroma cervical, o canal endocervical e o paramétrio são estruturas pobremente investigadas por tal método. Já a utilização de ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC) ou tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) combinadas podem auxiliar no planejamento terapêutico, embora não sejam aceitas formalmente para o estadiamento de mulheres com câncer de colo uterino.[21,27]

A ressonância magnética permite uma melhor avaliação de estruturas que possuem relação anatômica com o colo uterino. Essa modalidade constitui a melhor forma de avaliar os tecidos moles, bem como o envolvimento parametrial em pacientes com tumores avançados, podendo determinar informações, como: o tamanho do tumor, grau de penetração do estroma, extensão vaginal, extensão ao corpo uterino e presença de comprometimento linfonodal.[21,27]

1.9 TRATAMENTO

As opções de tratamento envolvem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e drogas-alvo como o bevacizumab, utilizado individualmente ou em conjunto. A escolha terapêutica no câncer de colo do útero depende do estadiamento, como também as condições clínicas e o desejo da paciente, viabilizando à equipe multidisciplinar a definição da melhor abordagem para cada paciente.

Para carcinoma *in situ,* o principal tratamento é cirúrgico. Na lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), que integra NIC 2, NIC 3, NIC 2/3 e colposcopia adequada, opções terapêuticas com procedimentos cirúrgicos excisionais (cirurgia de alta frequência) quanto com métodos ablativos representam modalidades aceitáveis de tratamento, com exceção de gestantes e mulheres jovens.[20]

A extensão da cirurgia depende do estadiamento da doença. Para carcinoma *in situ* ou estádios iniciais com doença microinvasora, a conização é a conduta e consiste na retirada de parte do colo do útero que contém a neoplasia. Se as margens estiverem negativas, o tratamento é finalizado sem necessidade de nenhuma adjuvância. Nos casos de margem comprometida no espécime cirúrgico da conização, se for possível, uma reconização pode ser realizada com intuito de se avaliar a presença de doença residual e obtenção de margens livres. No cenário de doença residual na reconização, raramente, é possível uma terceira reconização e, nesse caso, a histerectomia se impõe.

Nas pacientes com colo atrófico/aplainado com carcinoma *in situ* ou microinvasor (menor do que 4 mm de invasão), a histerectomia deve ser realizada, pois a conização implica risco de lesão de bexiga e/ou reto. Em pacientes com mais de 65 anos, os ovários e as trompas de-

vem ser retirados. Antes dos 65 anos, devem-se discutir com a paciente riscos e benefícios da preservação ovariana.[20]

Em pacientes com adenocarcinoma *in situ*, as margens negativas em um espécime de excisão não garantem que a doença foi completamente ressecada ou exclusão do câncer invasivo. Assim, a histerectomia total continua sendo o tratamento de escolha, embora mulheres que desejam manter a fertilidade devem optar pelo tratamento conservador através da conização. Para isso, devem ser feitas reavaliações após 6 meses, usando-se combinação de co-testes e colposcopia com amostragem endocervical.[20]

Para os carcinomas com invasão maior que 4 mm até o estádio IIa, a histerectomia radical associada à pesquisa do linfonodo sentinela ou linfadenectomia pélvica é o tratamento padrão. Os ovários podem ser preservados em pacientes na pré-menopausa e sobretudo em tumores menores que 2 cm, e, nesses casos, a salpingectomia bilateral deve ser realizada. Os ovários devem ser fixados fora da pelve para preservação da função no caso de necessidade de radioterapia adjuvante.[23]

Para pacientes com tumores até 2 cm, G1/G2, sem invasão angiolinfática, sem evidência de metástase linfonodal ou comprometimento parametrial no exame clínico e ressonância magnética, a preservação do útero pode ser considerada para as pacientes que desejam gestar. Nesses casos, uma traquelectomia radical por via vaginal ou abdominal pode ser realizada associada à pesquisa do linfonodo sentinela. Após definição da prole, deve-se considerar a realização da histerectomia.

Após o estudo LACC Trial, publicado em 2018, que mostrou mais recidiva e pior sobrevida com cirurgia laparoscópica ou robótica comparada à cirurgia aberta em pacientes com câncer do colo do útero inicial, a maioria dos cirurgiões abandonou a técnica minimamente invasiva. Parece que o fator que contribuiu para esse pior desfecho foi a manipulação do tumor durante a cirurgia e disseminação de células para cavidade peritoneal determinada pelo pneumoperitôneo.[26]

Um estudo retrospectivo corroborou com os achados do LACC Trial. Pacientes com câncer do colo do útero que se submeteram à histerectomia radical aberta ou minimamente invasiva apresentaram as mesmas taxas de recidiva quando haviam se submetido à conização prévia. Após o tratamento cirúrgico, os pacientes com linfonodo positivo, margens comprometidas ou comprometimento parametrial estão indicados para radioterapia e/ou quimioterapia. Outros critérios para indicar adjuvância são os critérios de Sedlis (quadro 3).[7]

Quadro 3. Critérios de Sedlis para radiação pélvica externa após histerectomia radical.

Invasão do espaço linfovascular	Invasão estromal	Tamanho do tumor (cm)
+	Terço profundo	Qualquer
+	Terço médio	≥ 2
+	Terço superficial	≥ 5
-	Terço médio ou profundo	≥ 4

Fonte: Sedlis, 1999.[31]

A quimioterapia associada à radioterapia consiste em um tratamento padrão para lesões localmente avançadas (IIA-IVA), tendo taxas de recorrência que variam entre 15% e 30%. Nas pacientes que apresentam recidiva após tratamento exclusivo com radio e quimioterapia, poucas são elegíveis para tratamento cirúrgico. A cirurgia está indicada para recidivas centrais que não atingem a parede pélvica, ausência de doença sistêmica ou metástase paraórtica. A avaliação ideal dessas pacientes deve ser com PET CT para definir as candidatas ideais para tratamento cirúrgico.[40]

A cirurgia pode ser exenteração anterior (retirado útero e bexiga), posterior (útero e reto) ou total. A derivação urinária pode ser realizada através de ureteroenterostomia cutânea bilateral (cirurgia de Bricker) ou colostomia úmida.

A histerectomia com linfadenectomia de resgate fica reservada para pacientes cuja lesão é pequena e restrita ao colo do útero. Técnicas cirúrgicas aprimoradas, em consonância com um manejo perioperatório atualizado, bem como uma seleção criteriosa dos pacientes, reduzem taxas de morbidade e mortalidade em cirurgias pélvicas complexas.[40]

1.10 SEGUIMENTO APÓS TRATAMENTO

O seguimento após o tratamento tem como objetivo detectar alterações celulares iniciais ou clínicas para que procedimentos sejam efetuados precocemente.[13]

É importante, principalmente, nos dois primeiros anos subsequentes à terapêutica, haja vista que 50% das recorrências detectam-se no primeiro ano de seguimento e 85% com 2 anos. São recomendadas reavaliações clínicas e colpocitológicas a cada 3 ou 4 meses nos primeiros 2 anos de seguimento, aumentando para intervalos de 6 meses do terceiro ao quinto ano de seguimento, sendo, posteriormente, realizado anualmente para as pacientes com preservação do colo (conização/CAF).

Já nas pacientes histerectomizadas, a realização do Papanicolau de rotina, após um exame físico normal, é controversa, visto que estudos não têm demonstrado benefícios em termos de sobrevida. A maioria das recidivas são detectadas pelo exame clínico.[1,30]

Indica-se repetir os exames citopatológicos em caso de persistência de LSIL e de ASC-US, assim como para a avaliação dos casos após investigação colposcópica, para resultados discordantes do citopatológico de rastreamento prévio.

Logo após a conclusão diagnóstica, mulheres que possuem resultado normal/benigno ou neoplasia intraepitelial (NIC) I no exame histopatológico devem realizar acompanhamento citológico.

No seguimento de pacientes após tratamento da lesão precursora, devem ser realizados 2 exames citopatológicos aos 6 e 12 meses após o tratamento e exames anuais por mais 4 anos, com a finalidade de completar 5 anos de seguimento.[33]

1.11 COMPLICAÇÃO

Os efeitos secundários e morbidade causados por tais terapias afetam profundamente a qualidade de vida das pacientes, sendo que as modalidades vigentes para o tratamento ocasionam sequelas ao assoalho pélvico, ocasionando uma série de disfunções associadas aos sistemas urinário e genital e interferindo na vida sexual. A doença impacta psicossocialmente juntamente a um dano físico, deteriorando a qualidade de vida. Notam-se impactos consideráveis, sendo necessário avaliar a qualidade de vida de mulheres tratadas, considerando as repercussões da doença e seu tratamento.[10]

São complicações perioperatórias: sangramento importante, caracterizado pela necessidade de hemotransfusão, bem como lesão de algum órgão intra-abdominal ocorrida durante a cirurgia. São complicações pós-operatórias: fístula urinária e dismotilidade vesical.[9,25]

Assim, nota-se que tratamentos oncológicos, como histerectomia radical, radioterapia e quimioterapia, podem determinar complicações graves precoces e tardias. Radioterapia e quimioterapia associam-se a alterações fibroelásticas e musculares. Também pode ocorrer perda da função ovariana com menopausa precoce, que podem reduzir a lubrificação vaginal, elasticidade e força dos músculos do assoalho pélvico.

A radioterapia pode ainda determinar estenose do canal vaginal, dispareunia, diminuição da lubrificação vaginal, afetando de forma significativa a função sexual.[25] Além dessas complicações, a cistite, retite e enterite actínicas podem ocorrer.

1.12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer do colo do útero representa um importante problema de saúde pública, sendo um processo crônico e grave, contudo tem prevenção efetiva através do rastreamento para diagnóstico de lesões pré-invasivas através do Papanicolau ou pesquissa do DNA-HPV, ou a vacinação contra o vírus HPV, que pode evitar até 80%-90% dos casos.

O tratamento efetivo das lesões pré-invasivas evita a evolução para o carcinoma invasor. Quando houver presença do carcinoma invasivo em estádios iniciais, o tratamento padrão é a histerectomia radical associada à pesquisa do linfonodo sentinela. Para tumores limitados ao útero e com menos de 2 cm, a preservação do útero pode ser oferecida às pacientes que desejam ter filhos.

Para os estádios mais avançados, o tratamento padrão é a associação de radio e quimioterapia exclusiva.

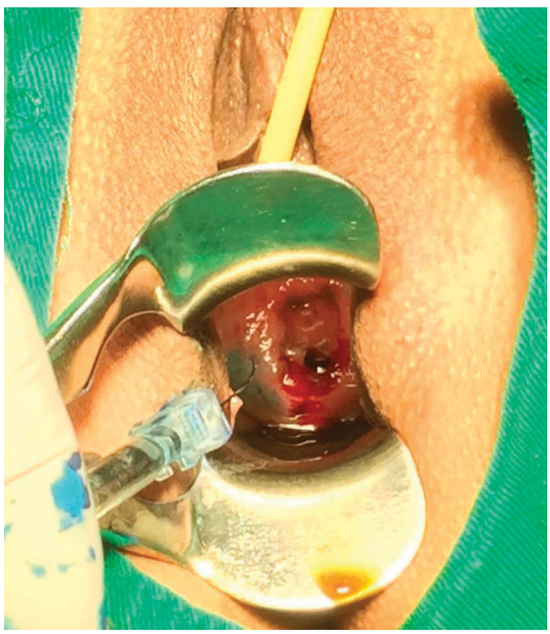


Figura 1. Injeção do corante azul patente no colo do útero para identificação do linfonodo sentinela em paciente com carcinoma epidermoide do colo do útero inicial.

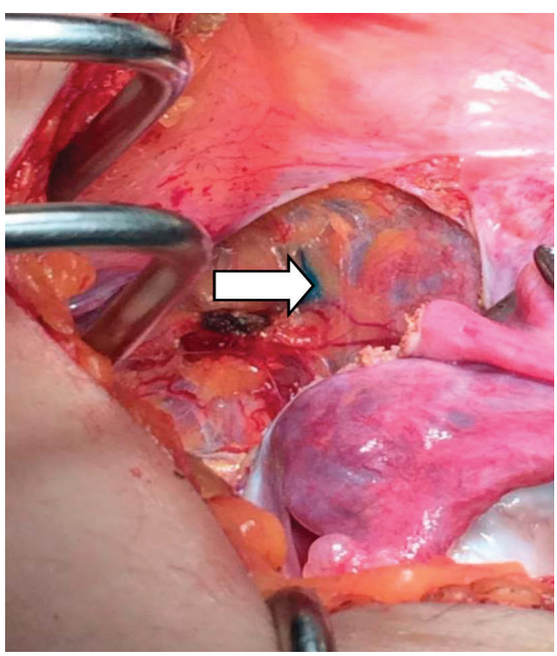


Figura 2. Linfonodo sentinela pélvico corado pelo azul patente. Esse procedimento diminui a morbidade da linfadenectomia pélvica radical como linfedema, linfocistos, lesão vascular e nervosa.

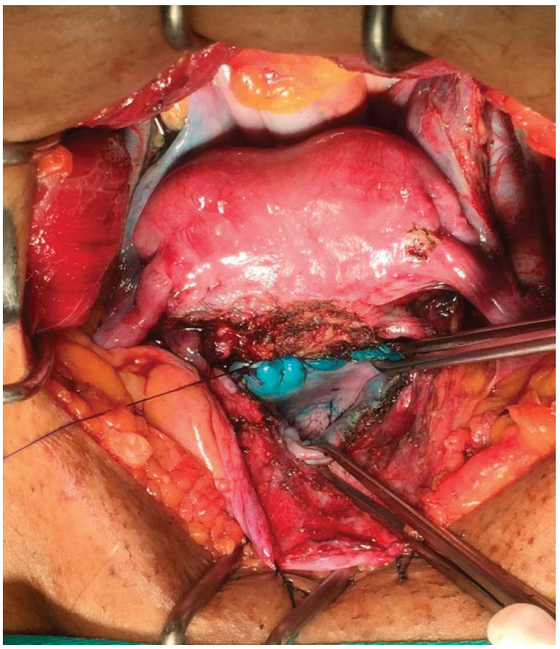


Figura 3. Traquelectomia radical para carcinoma do colo do útero EC IB1.

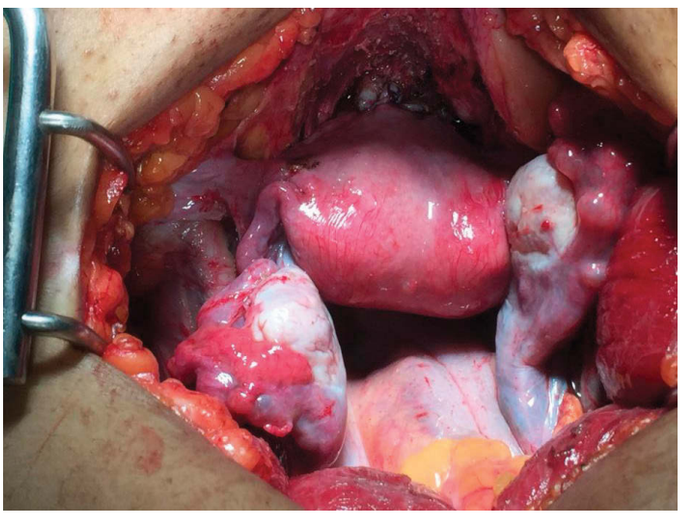


Figura 4. Sutura do útero à vagina após traquelectomia radical abdominal para carcinoma invasivo do colo do útero EC IB1.

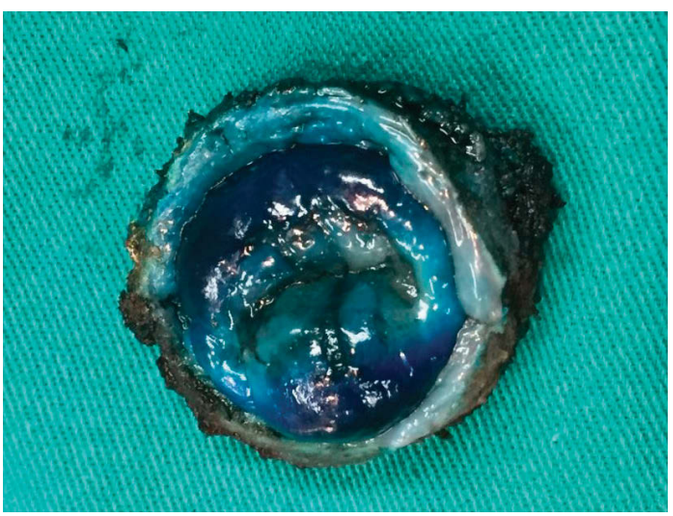


Figura 5. Peça traquelectomia radical abdominal para carcinoma invasivo colo do útero EC IB1(figuras 3 e 4). Nota o azul patente, em que foi realizada a pesquisa do linfonodo sentinela, dando negativo. Paciente não recebeu nenhuma adjuvância.

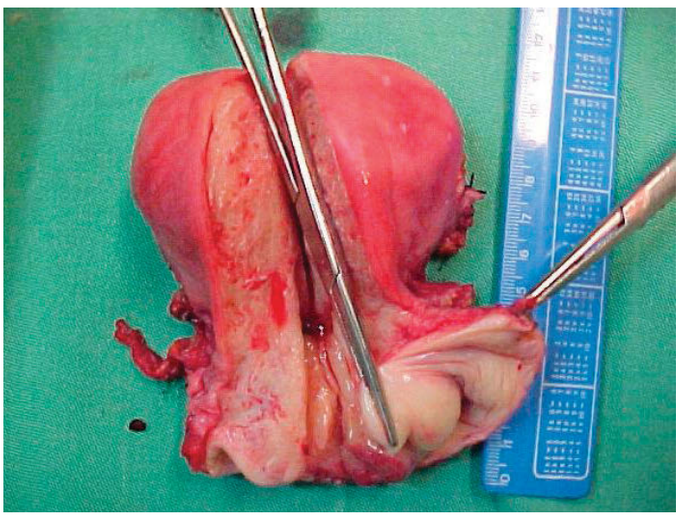


Figura 6. Histerectomia radical em um útero bicorno. Notar a margem vaginal.

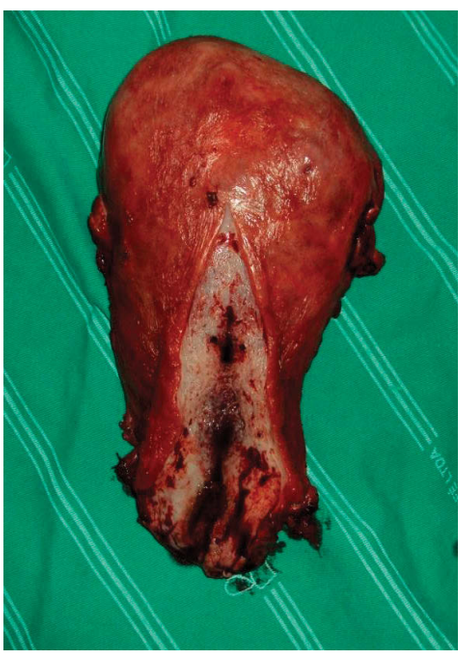


Figura 7. Peça de histerectomia radical realizada durante cesariana para CEC colo do útero estádio IB1. Paciente não necessitou de adjuvância. Foram preservados os ovários e realizada a linfonodectomia pélvica.

Figura 8. Derivação urinária a Bricker após uma exenteração pélvica anterior (útero e bexiga) para tratamento de câncer do colo do útero recidivado após radio e quimioterapia.

Figura 9. Metástase em linfonodo cervical de câncer do colo do útero.

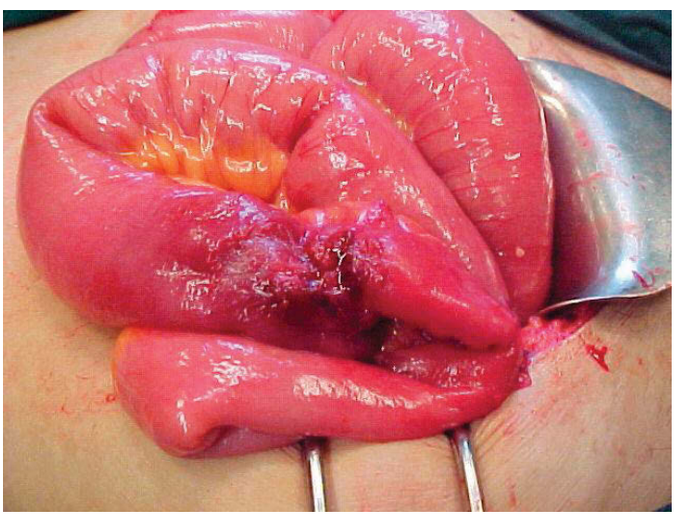


Figura 10. Recidiva câncer de colo do útero no intestino delgado, levando à obstrução intestinal e à necessidade de cirurgia de urgência. Enterectomia com anastomose primária. Paciente evoluiu para o óbito em cerca de 6 meses por disseminação pulmonar e carcinomatose.

Figura 11. Tumor de colo do útero recidivado com invasão da parede abdominal e bexiga.

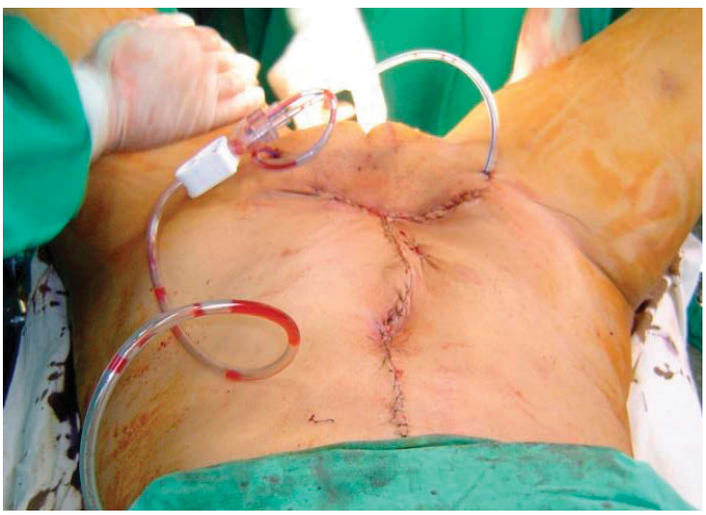


Figura 12. Resultado final após ressecção da recidiva (figura 11).

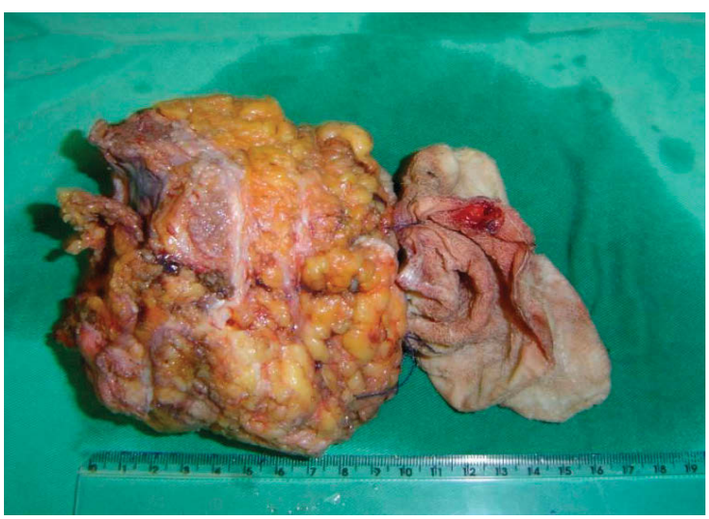


Figura 13. Espécime cirúrgico da recidiva da figura 11.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade JM, Yamaguchi NH, Oliveira AB, Perdicaris M, Pereira ST, Petitto JV *et al*. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do carcinoma do colo do útero. Projeto Diretrizes; 2001.

2. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Câncer do colo do útero. Jornal Internacional de Ginecologia e Obstetrícia. 2018; 143: 22-36.

3. Bringhenti MEZ, Dozza TG, Dozza TG, Martins TR, Bazzo ML. Prevenção do câncer cervical: associação da citologia oncótica a novas técnicas de biologia molecular na detecção do papilomavírus humano (HPV). DST j. bras. doenças sex. transm. 2010;22(3):135-140.

4. Burd EM. Humanpapillomavirusand cervical cancer. Clinical microbiology reviews. 2003; 16(1): 1-17.

5. Carvalho AD, Canalle CL, Garbim MR, Lúcio LC, Prates RTC. A importância da relação entre o diagnóstico molecular e o rastreamento da infecção por HPV associado aos métodos convencionais. Brazilian Journal of Development. 2020; 6(6):38283-8.

6. Carvalho NS, Silva RJC, Val IC, Bazzo ML, Silveira MF. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2021; 30(1):1-10.

7. Chacon E, Manzour N, Zanagnolo V, Querleu D, Núñez-Córdoba JM, Martin-Calvo N, et al. SUCCOR cone study: conizationbefore radical hysterectomy. International Journal of GynecologicCancer. 2022; 32(2).

8. Cibula D, Potter R, Chiva L, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Cibula D *et al.* The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2018;28(4):641–55.

9. Cordero FL. Prognóstico após tratamento do câncer de colo uterino Ib: comparação entre duas técnicas cirúrgicas. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro. 2016.

10. Correia RA, Bonfim CV, Ferreira DKS, Furtado BMASMF, Costa HVV, Feitosa KMA. Qualidade de vida após o tratamento do câncer do colo do útero. Escola Anna Nery. 2018; 22(4):1-9.

11. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Rio de Janeiro: INCA. 2016;(2):1-114.

12. Fang J, Zhang H, Jin S. Epigeneticsand cervical cancer: from pathogenesis to therapy. Tumour Biol. 2014; 35(6): 5.083-93.

13. Farias ACB, Barbieri AR. Seguimento do câncer de colo de útero: estudo da continuidade da assistência à paciente em uma região de saúde. Escola Anna Nery. 2016; 20(4).

14. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de orientação trato genital inferior. São Paulo: FEBRASGO, 2010.

15. Fernandes NFS, Almeida PF, Prado NMBL, Carneiro AO, Anjos EF, Paiva JAC *et al*. Desafios para prevenção e tratamento do câncer cervicouterino no interior do Nordeste. Revista Brasileira de Estudos de População. 2021; 38: 1-27.

16. Fernandes NFS, Galvão JR, Assis MMA, Almeida PF, Santos AM. Acesso ao exame citológico do colo do útero em região de saúde: mulheres invisíveis e corpos vulneráveis. Cadernos de Saúde Pública. 2019; 35(10): 1-19.

17. Ferreira C, Matos AA, Oliveira B, Bettencourt J. Cancro do Colo do Útero: o que sabem as jovens? Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. 2013; 29(4): 226-34.

18. Freire GG, Silva GBA, Brito CC, Júnior GBC, Júnior LSS. A Colposcopia no Diagnóstico do Câncer de Colo Uterino: uma Revisão de Literatura. Congresso Nacional de Pesquisa e Ensino em Ciências.

19. Guilherme EM, Assis RVC, Gollner AM, Cupolilo SMN, Drumond DG, Júnior JCA *et al.* Biologia Molecular do Câncer do Colo Uterino. Revista Médica Oficial do Hospital Universitário da UFJF. 2004: 30(2-3):49-56.

20. Moura ACC, Júnior APB, Gouveia GC, Carvalho HA, Gico VC, Oliveira VZ. Câncer do Colo Uterino. In: Siqueira GSM, Faria LDBB, Dos Santos MA, Dos Reis PED, Pinheiro RN, Correa T. Diretrizes Oncológicas. Doctorpress; 2019. (2):297-313.

21. Murta EFC, Nomelini RS. Métodos de imagem no estadiamento das neoplasias malignas de colo uterino. Femina. 2010; 38(1):41-6.

22. Nakagawa JTT, Schirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. Revista Brasileira de Enfermagem. 2010; 63(2): 307-11.

23. Organização Pan-Americana da Saúde. Tratamento do Câncer do Colo do Útero. Folheto Informativo 5 [INTERNET]. [acesso em 2021 jul 31]. Disponível em: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/VPH-Fact-Sheet-5-PORT.pdf

24. Pedrosa TFM, Filho SDM, Peres AL. Perfil das mulheres com alterações cervicais em uma cidade do nordeste brasileiro. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2019; 55: 32-43.

25. Pereira PG. Atuação da Fisioterapia nas Complicações Decorrentes do Tratamento de Câncer do Colo do Útero: uma Revisão. 2020.

26. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. New England Journal of Medicine. 2018; 379(20):1895-1904.

27. Rastreio, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2017.

28. Rivoire WA, Corleta HVE, Brum IS, Capp E. Biologia molecular do câncer cervical. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. 2006; 6(4): 447-51.

29. Santana EA, Biselli PM, Almeida MTG, Bertelli ECP. Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção. Ciênc Saúde. 2008; 15(4): 199-204.

30. Scherr D, Swindle PW, Scardino PT. National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. Urology. 2003; 61(2):14-24.

31. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Letz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiati on therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic oncology. 1999; 73(2):177-183.

32. Silva BLM, Bezerra AKN, Ribeiro AVG, Antunes TOL, Bezerra TP, Macedo GDV. A importância da colposcopia para o diagnóstico precoce do câncer de colo do útero. Revista de Psicologia. 2019; 13(46):49-50.

33. Silva JAG, Dias MBK, Ribeiro CM. Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: Inca. 2019; 1-32.

34. Silva KSB, Leite AFB, Silva DMC, Tanaka OU, Louvison MCP, Bezerra AFB. Prevenção do câncer do colo do útero: avanços para quem? Um retrato da iniquidade em estado da região Nordeste. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. 2020; 20(2): 643-51.

35. Silva ML, Nunes JSS, Oliveira KS, Leite TAS. Conhecimento de mulheres sobre câncer de colo do útero: Uma revisão integrativa. BrazilianJournalof Health Review. 2020; 3(4): 7263-75.

36. Silva TGS, Oliveira KML, Morais SCRV, Perreli JGA, Sousa SMA, Linhares FMP. Disfunção sexual em mulheres com câncer do colo do útero submetidas à radioterapia: análise de conceito. Escola Anna Nery, 2021; 25(4):1-11.

37. Soares MC, Mishima SM, Meincke SMK, Simino GPR. Câncer de colo uterino: caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil. Escola Anna Nery. 2010; 14:90-6.

38. Stofler MECW, Nunes RD, Rojas PFB, Junior AT, Schneider IJC. Avaliação do desempenho da citologia e colposcopia comparados com a histopatologia no rastreamento e diagnóstico das lesões do colo uterino. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2011; 40(3):30-6.

39. Tsuchiya CT, Lawrence T, Klen MS, Fernandes RA, Alves MR. O câncer de colo do útero no Brasil: uma retrospectiva sobre as políticas públicas voltadas à saúde da mulher. JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. 2017; 9(1): 137-147.

40. Zanini LAG, Reis RJ, Laporte GA, Vieira SC, Zanella JF, Machado GM. Análise do manejo cirúrgico de pacientes com câncer cervical recidivado após radioterapia e quimioterapia. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. 2020; 47:1-10.

CAPÍTULO 31

HIPERPLASIA ENDOMETRIAL E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Cleanto Leal Luz
Sabas Carlos Vieira

INTRODUÇÃO

Neste capítulo, serão abordados a hiperplasia endometrial e o câncer de endométrio, abordando os aspectos da etiologia, diagnóstico e tratamento.

1. HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

A hiperplasia endometrial (HE) representa um espectro de alterações morfológicas do endométrio. É caracterizada por um aumento na proporção da glândula endometrial para o estroma quando comparada ao endométrio proliferativo normal. O significado clínico da HE reside no risco associado de progressão para carcinoma endometrial endometrioide (CE), e as formas "atípicas" de HE são consideradas lesões pré-malignas[2,6,7]. Estima-se que a incidência de HE seja de aproximadamente 3 vezes a de câncer endometrial (CE)[1,3].

O endométrio humano é um tecido responsivo ao hormônio esteroide ovariano composto de células epiteliais luminais e glandulares e foi demonstrado que o 17β-estradiol (E2) conduz a proliferação de células epiteliais, enquanto a progesterona inibe a proliferação de células epiteliais estimuladas por E2 e, portanto, os níveis de hormônio alterado podem induzir disfunção das células endometriais[5]. Pode-se acrescentar que diante do crescimento irregular do endométrio ocorre uma alteração na relação glândula-estroma anormal e se apresenta em um continuum do aspecto de mudanças no endométrio[2].

Nesse tópico, serão explanados os principais aspectos relacionados à classificação, ao fator de risco, ao diagnóstico e ao tratamento da hiperplasia endometrial.

1.1 CLASSIFICAÇÃO

A classificação da hiperplasia endometrial aborda inúmeras terminologias. De acordo com a classificação da OMS 94, baseada na complexidade glandular e atipia nuclear, a HE é dividida em dois grupos: hiperplasia endometrial não atípica (simples, complexa) e hiperplasia endometrial atípica (simples, complexa). O risco estimado de progressão de hiperplasia atípica para câncer endometrial é de 8%-29%. Vale ressaltar que o sistema de classificação da OMS é o mais comumente utilizado: 1. hiperplasia endometrial não atípica (hiperplasia benigna); 2. hiperplasia endometrial atípica ou neoplasia endometrial intraepitelial (EIN) / carcinoma bem diferenciado.[8]

O diagnóstico diferencial entre lesões uterinas benignas e hiperplasia atípica / EIN é baseado principalmente em critérios morfológicos, mas pode ser apoiado por marcadores imuno-histoquímicos adicionais e alterações moleculares em casos difíceis. A EIN é melhor para prever a progressão para o câncer.[8]

As características arquitetônicas e atipia citológica (complexidade glandular e atipia nuclear) são utilizadas para identificar a hiperplasia endometrial atípica (AEH).[3,8]

1.2 FATORES DE RISCO

A Terapia Hormonal (TH) apenas com estrogênio pode levar à hiperplasia endometrial mesmo em dose mínima, sendo contraindicada em mulheres com útero. A imunossupressão e infecção podem estar envolvidas no desenvolvimento da hiperplasia endometrial. O câncer colorretal hereditário associado à síndrome de Lynch também aumenta o risco de hiperplasia e carcinoma endometriais, podendo ocorrer em até 60% das mulheres, sendo que, nesse caso, deve ser considerada a histerectomia profilática após definição da prole.[2]

1.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HE ou CE é feito mediante a avaliação histológica de tecido endometrial. As mulheres com HA/NIE ou CE classicamente apresentam sangramento pós-menopausa. Já as pacientes na pré-menopausa ou perimenopausa apresentam sangramento intermenstrual ou menstruação prolongada e frequentemente têm antecedente de menstruação irregular, disfuncional, que sugere anovulação[3].

O diagnóstico de hiperplasia sem atipia ocorre principalmente em mulheres de 50 a 54 anos. Já hiperplasia com atipia foi mais observada na faixa de 60 a 64 anos de idade, ocorrendo raramente abaixo de 30 anos. Observou-se na hiperplasia endometrial sem atipia um aumento na proporção glandular para o estroma com mais de 50%.[2]

É imprescindível que as mulheres que fazem reposição hormonal sejam investigadas quando apresentarem sangramento uterino anormal. As mulheres sintomáticas devem se submeter à anamnese completa, aos exames físico e ginecológico, incluindo o exame especular para a visualização do colo uterino e vagina. A US transvaginal é o exame complementar inicial

para a medida da espessura endometrial. O espessamento endometrial ≥4 mm deve ser investigado. Se <4 mm, deve-se atentar para a persistência de sangramento anormal e instituição propedêutica adequada de acordo com o caso.[3]

A imuno-histoquímica tem sido avaliada na hiperplasia endometrial, mas sua utilidade ainda não é clara. Nesse contexto, vários biomarcadores imuno-histoquímicos já foram investigados para uso como adjuvantes diagnósticos para coloração H&E para: (i) auxiliar no diagnóstico e classificação de HEs; e (ii) prever a probabilidade de transição de EH para CE. O biomarcador molecular ideal seria aquele que pudesse distinguir de forma confiável e reprodutível entre endométrio normal / benigno, pré-maligno e maligno, além de indicar / prever a transição entre esses três grupos.[9] Desse modo, nos últimos anos, tem havido um crescente interesse pelo estudo de fatores clínicos, de imagem, histológicos e moleculares que podem influenciar no resultado da terapia.[6]

O risco de progressão da hiperplasia para malignidade invasiva é inferior a 5% ao longo de 20 anos. A resolução espontânea pode ocorrer, se o meio hormonal for corrigido (causas reversíveis do excesso de estrogênio, como obesidade e uso de TH / medicamentos de venda livre que podem conter uma alta dose de estrogênio). A terapia com progestagênio possui uma taxa de resolução da doença mais alta (89%-96%) do que a observação (74,2%-81%) sozinha. Tanto intrauterino local (sistema intrauterino de liberação de levonorgestrel [SIU-LNG]) e progestagênios orais contínuos podem ser usados para o tratamento.[4]

O diagnóstico histológico de lesões pré-malignas deve usar critérios e terminologia que distingam claramente as entidades clínico-patológicas que devem ser tratadas de maneiras diferentes. O risco de câncer coexistente em mulheres com diagnóstico de HE na avaliação da biópsia / curetagem endometrial é devido às limitações tanto na amostra endometrial quanto nas diferenças de graduação diagnóstica entre os patologistas.[9]

1.4 TRATAMENTO

Para induzir a regressão da hiperplasia, o tratamento seguido de vigilância endometrial, com duas biópsias negativas consecutivas, devem ser obtidas com intervalo de 6 meses. Mulheres com IMC superior a 35 e que foram tratadas com progestagênios orais têm maior risco de recidiva e devem ser aconselhadas a um acompanhamento anual. Todas as mulheres devem ser orientadas a fazer um acompanhamento se apresentarem sintomas de sangramento uterino anormal.[4]

Sabe-se que, embora o tratamento padrão-ouro para HE pré-neoplásica e câncer endometrial seja a histerectomia por via abdominal, vaginal, laparoscópica ou robótica, muitos pacientes precisam de tratamento conservador para preservar a fertilidade ou evitar cirurgia em pacientes de alto risco cirúrgico anestésico.[6]

O tratamento conservador consiste em progestágenos e biópsias de acompanhamento a cada 3-6 meses. Os critérios de elegibilidade para esse tratamento também podem ser estendidos ao câncer endometrial precoce (EEC), ou seja, câncer endometrial com tipo endometrioide, tumor de grau 1, ausência de invasão linfovascular, invasão miometrial ou cervical e ausência de

metástases extrauterinas. Embora vários progestágenos tenham sido usados para tratamento conservador (acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona e levonorgestrel), o sistema intrauterino de liberação de levonorgestrel (SIU-LNG) parece ser o mais eficaz.[6]

O SIU-LNG está ganhando força como uma alternativa de tratamento para hiperplasia e CE em estágio inicial para aquelas mulheres que são inoperáveis. Estudos em meta-análises que investigam a eficácia da terapia com progesterona sistêmica versus terapia SIU-LNG para o tratamento da hiperplasia mostraram que esse tratamento teve taxas de regressão agrupadas mais altas e taxas de histerectomia mais baixas do que o tratamento com progestágeno oral. O uso do SIU-LNG para tratar hiperplasia endometrial e CE parece promissor e foi listado como uma terapia apropriada por alguns (NCCN).[26]

Em uma meta-análise que incluiu 342 artigos, foram encontrados 5 estudos clínicos randomizados (377 pacientes). Nessa pesquisa, a terapia com SIU-LNG teve uma taxa de regressão mais alta do que o acetato de medroxiprogesterona (MPA) oral cíclico na hiperplasia endometrial não atípica (RR 1,36; IC 95% 1,07-1,73; 2 ensaios, 92 pacientes; I^2 = 6%) e terapia de hiperplasia endometrial mista (atípica e não atípica) (RR 1,44; IC de 95% 1,21-1,71; 2 ensaios, 173 pacientes; I^2 = 0%) para mulheres não obesas, mas tem uma taxa de regressão semelhante, embora limitada, para mulheres obesas.[25]

Vale ressaltar o papel da metformina no tratamento do câncer endometrial (CE). Foi demonstrado que a hiperplasia endometrial é revertida pelo tratamento com metformina, com a supressão da via de sinalização PI3K-AKT-mTOR parecendo desempenhar um papel fundamental nesse efeito inibitório. Além disso, foi sugerido que o uso da metformina é uma estratégia preventiva eficaz para CE.[24]

1.5 PROGNÓSTICO

O prognóstico das hiperplasias endometriais é bom desde que tratadas antes da evolução para câncer de endométrio.

Um total de 21 estudos, incluindo 2.495 mulheres, avaliou o risco de câncer endometrial futuro em mulheres com hiperplasia endometrial. Uma meta-análise de 15 estudos mostrou que aproximadamente 32% das mulheres com hiperplasia endometrial receberam um diagnóstico concomitante de câncer de endométrio, com a maioria dos estudos incluindo apenas mulheres com diagnóstico de hiperplasia atípica (n = 11). O risco futuro geral de progressão para câncer endometrial foi de 3% ao ano, e isso foi marcadamente maior para pacientes com hiperplasia atípica (8%). A taxa de câncer endometrial futuro em mulheres com hiperplasia endometrial variou de 4,3 a 287,9 por 1000 pessoas-ano, com tempo de acompanhamento variando de 3 meses a 23 anos.[27]

Entre vários marcadores de prognóstico, o phosphatase and tensin homologue (PTEN), proteína resultante do gene supressor de tumor que regula a via PI3K/AKT, foi recomendado pela ESMO, ESGO e ESTRO para identificar HE pré-maligno. Em meta-análise com 9 estudos retrospectivos, avaliando 933 casos, a perda de PTEN em EH foi significativamente associada ao aumento

do risco de CE (OR = 3,32, *p* = 0,001). A associação foi significativa apenas no curto prazo (<1 ano) (OR = 3,45, *p* = 0,002) e na HE atípica (OR = 1,89, *p* = 0,01). Para a análise geral e subgrupo EH de curto prazo / atípico, a precisão do prognóstico foi baixa, com sensibilidade = 0,58 e 0,68, especificidade = 0,60 e 0,48, VP*p* = 0,41 e 0,54, VPN = 0,75 e 0,63, LR + = 1,80 e 1,37, LR - = 0,62 e 0,56, AUC = 0,687 e 0,721, respectivamente. Em suma, a perda de PTEN em EH é um fator de risco para CE. Na EH atípica, a perda de PTEN está associada a um risco de CE simultânea de mais de 50%. Essas informações podem integrar o consentimento informado dos pacientes para a escolha do tratamento (conservador / histerectomia), especialmente em casos limítrofes. Na abordagem conservadora, a perda de PTEN pode sugerir um acompanhamento mais próximo, mas essa ferramenta não está amplamente disponível.[28]

As diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Ginecológica de 2017 recomendam a imuno-histoquímica da proteína PAX2 para identificar HE pré-canceroso. Seis estudos incluídos em uma meta-análise, com 266 mulheres com endométrio normal, 586 HE e 114 CE foram incluídas. Tanto a diminuição quanto a perda completa da expressão de PAX2 foram significativamente mais comuns em EC e HE pré-canceroso do que em HE benigno. A acurácia do diagnóstico foi moderada para perda completa e diminuição de PAX2 (áreas sob a curva 0,829 e 0,876, respectivamente). A perda completa PAX2 com sistema EIN apresentou os melhores resultados (sensibilidade = 0,72; especificidade = 0,95; DOR = 43,13). Pode-se concluir que a PAX2 é um marcador preciso de HE pré-canceroso, e a perda completa da classificação PAX2 e EIN aparecem como os critérios diagnósticos ideais.[29]

1.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neoplasia intraepitelial endometrial / hiperplasia atípica apresenta um risco de progressão para malignidade invasiva. Considerando o risco progressivo para adenocarcinoma endometrial, a histerectomia total é o tratamento padrão de preferência por laparoscopia. Não há indicação de abordagem linfonodal pélvica de rotina (linfonodectomia pélvica ou linfonodo sentinela).[4]

A terapia com progestagênio leva a uma alta taxa de regressão na hiperplasia sem atipia (89% a 96%). Contuto a presença de atipia / EIN apresenta maior risco de progressão para malignidade invasiva - até 27,5% se não tratada. Ademais, a SIU-LNG se apresenta como alternativa de tratamento eficaz para hiperplasia e CE em estágio inicial para aquelas mulheres que são inoperáveis e que desejam preservar a fertilidade.

Alguns marcadores de prognósticos, como PTEN e PAX2 são recomendados para identificar HE pré-maligno e assim subsidiar a escolha do tratamento mais adequado ao paciente.

Por fim, a metformina se apresenta como alternativa no tratamento conservador da hiperplasia endometrial por possuir poucos efeitos colaterais, melhorar a resistência insulínica e atuar no controle do excesso peso corporal.

2. CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

O câncer endometrial é um dos cânceres ginecológicos mais comum nos Estados Unidos, e sua incidência está aumentando, sendo que, em 2018, havia uma estimativa de 63.230 novos casos e 11.350 mortes, tornando o câncer uterino o quarto tipo de câncer mais comum em mulheres e a quinta causa mais comum de morte por câncer nos Estados Unidos.[12] O risco cumulativo de câncer endometrial até a idade de 75 anos foi estimado em 1,6% e 0,7% para regiões de alta e baixa renda, respectivamente, demonstrando a importância do estilo de vida do risco de desenvolvimento do carcinoma endometrial.[16]

De acordo com a American Cancer Society, para 2021, espera-se 66.570 novos casos de câncer do corpo do útero e que 12.940 mulheres morrerão da doença. A incidência e a mortalidade têm aumentado nos últimos anos em países desenvolvidos em razão do declínio das taxas de histerectomia por causas benignas.[14]

Neste capítulo, será abordado epidemiologia, diagnóstico, estadiamento, tratamento e prognóstico do câncer de endométrio.

2.1 EPIDEMIOLOGIA

No mundo, ocorrem anualmente em torno de 320.000 novos casos de câncer endometrial (CE).[7] Em 2021, haverá uma estimativa de 66.570 novos casos e 12.940 mortes, tornando o câncer uterino o segundo câncer mais prevalente em mulheres nos Estados Unidos, depois do câncer de mama.[2]

Na América do Norte e na Europa, observam-se a maior incidência de câncer endometrial, ocupando o quarto lugar de malignidade mais comum em mulheres, depois apenas do câncer de mama, pulmão e colorretal. Vale ressaltar que, na América do Norte, o CE é a sexta causa de morte mais frequente, com cerca de 55.000 casos novos e 11.000 novos previstos casos a cada ano.[16]

Já no Brasil, segundo dados do INCA, estima-se um risco de 6,07 casos novos a cada 100 mil mulheres e para cada ano do triênio 2020-2022 é de 6.540 casos novos de câncer endometrial.[13,16]

No Brasil, também apresenta uma incidência diferente de acordo com a região do país, sendo maior na região Sudeste (7,45/100 mil) e Sul (6,53/100 mil), e menor na região Norte (2,41/100 mil). Os achados brasileiros estão de acordo com os dados internacionais com maior incidência nas áreas mais desenvolvidas do país (Sudeste e Sul) e menor na região menos desenvolvida (Norte), corroborando com a importância do estilo de vida na patogênese da doença.[13]

As taxas de câncer de endométrio e mortalidade associada, durante a última década, aumentaram mais acentuadamente entre as mulheres negras. Embora mulheres negras mais velhas e magras frequentemente apresentem câncer seroso uterino, uma análise de base populacional mostrou que mulheres negras com menos de 50 anos, em comparação com mulheres brancas na mesma faixa etária, eram mais propensas a apresentar tumores não endometrioide de alto grau, bem como tumores em estágio avançado, portanto com prognóstico pior.[36]

2.2 FATORES DE RISCO

O câncer endometrial incide principalmente em mulheres na pós-menopausa com idade média de 60 anos ao diagnóstico. Nos Estados Unidos, 57% de todos os cânceres endometriais são atribuíveis à obesidade, embora a idade média ao diagnóstico seja de 63 anos, os dados do programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER) de 1990 até o presente mostram um aumento sustentado de casos entre mulheres com idade inferior a 50 anos.[36]

Os principais fatores de risco são: hiperplasia endometrial, fatores reprodutivos (nuliparidade, menarca precoce e menopausa tardia), síndrome dos ovários policísticos (SOP), terapia com estrogênio na pós-menopausa, obesidade com ganho de peso em adultos, parentes de primeiro grau com câncer de endométrio e uso de tamoxifeno, mulheres com síndrome de Lynch também apresentam um risco aumentado de câncer de endométrio.[13] As mulheres com índice de massa corporal (IMC) normal têm um risco de câncer de endométrio de 3% ao longo da vida, mas, para cada aumento de 5 unidades no IMC, o risco de câncer aumenta em mais de 50%.[36]

A síndrome do câncer colorretal não polipose hereditário (HNPCC) está associada a um risco de câncer endometrial em comparação com as mulheres na população em geral, variando de 20% a 60% aos 70 anos. Esse risco difere com base na mutação germinativa; para portadores de MLH1 , o risco ao longo da vida, aos 70 anos, é de 25%, enquanto os portadores da mutação MSH2 têm um risco de câncer de endométrio de 35% a 40% aos 70 anos. A idade média de diagnóstico para portadores de MLH1 ou MSH2 é de 47 anos em comparação com 60 anos para formas não herdadas de câncer endometrial. O prognóstico e a sobrevida são semelhantes entre as formas relacionadas e não herdadas de câncer endometrial.[32]

Mulheres com síndrome de Lynch, diagnosticadas com base em uma mutação germinativa MLH1 ou MSH2, têm um risco de câncer de endométrio ao longo da vida de 40% a 60%, com idade média de início de 48 anos; com mutações da linha germinativa MSH6 têm um risco, mas com uma idade média de início de 53 anos. A síndrome de Lynch é responsável por aproximadamente 3% de todos os cânceres endometriais e 9% dos cânceres endometriais em mulheres com idade inferior a 50 anos.[36]

A American Cancer Society estima que 70% dos casos de câncer do corpo uterino são associados ao excesso do peso corporal e à falta de atividade física, corroborado pela publicação da IARC, que aponta para uma associação entre o excesso de gordura corporal e o aumento do risco de 13 tipos de câncer, entre eles, o câncer do corpo uterino, mostrando a importância da abordagem no ginecologista em relação a esse problema de saúde pública.[23]

Os fatores que fornecem proteção contra o câncer de endométrio incluem paridade (com uma associação inversa entre paridade e risco de câncer de endométrio) e uso de contraceptivos orais que reduz o risco de câncer de endométrio em 30% a 40%; o uso mais prolongado está associado ao aumento da proteção, que pode persistir mesmo décadas após a cessação.[36] Outro fator que diminui o risco é o tabagismo, pois induz a uma menopausa mais precoce do que as mulheres que não fumam.

2.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O principal sintoma do câncer de endométrio é o sangramento uterino anormal na pós-menopausa. Nas mulheres na pré-menopausa, sangramento anormal persistente sem causa óbvia deve também chamar a atenção para esse diagnóstico.

A American Cancer Society estima que 90% das pacientes diagnosticadas com câncer de endométrio tem sangramento vaginal, como sangramento entre as menstruações ou após a menopausa. O corrimento vaginal sem sangue também pode ser um sinal de câncer de endométrio em cerca de 10% dos casos. Além disso, em fases mais avançadas da doença, a dor pélvica, massa anormal na pelve e perda de peso são os sintomas mais comuns.

De acordo com a Conferência de consenso da ESMO-ESGO-ESTRO, não há indicação para o rastreamento populacional na detecção precoce do câncer de endométrio entre mulheres com risco médio de câncer de endométrio e sem sintomas. O rastreamento em mulheres assintomáticas para carcinoma endometrial tem sido, em geral, recomendado apenas para aquelas com Síndrome de Lynch (SL). Além disso, não há evidências de que o rastreamento por ultrassonografia transvaginal reduza a mortalidade por câncer endometrial. Ressalta-se que os estudos de coorte indicam que o rastreamento de mulheres assintomáticas resultará em biópsias adicionais desnecessárias por causa de resultados de teste falso-positivos.[34]

Para os casos sintomáticos, o diagnóstico histolopatológico pré-operatório de CE é baseado na amostra endometrial usando uma coleta às cegas com dispositivos específicos para biópsia endometrial no consultório ou sob orientação histeroscópica. A histeroscopia cirúrgica ou dilatação e curetagem (D&C) são necessárias quando existe estenose cervical e não se consegue realizar o procedimento ambulatoriamente. Apesar da alta acurácia da avaliação do diagnóstico de CE com biópsia por histeroscopia, existe uma discrepância entre o diagnóstico histopatológico pré-operatório e definitivo em até 29% dos CE, principalmente quanto ao grau do tumor e menos frequentemente ao tipo histológico. Além disso, o status da avaliação de invasão angiolinfática raramente é avaliável com amostras de biópsia, expondo as mulheres ao risco de uma segunda cirurgia para confirmar o envolvimento dos linfonodos.[30]

Um estudo de coorte multicêntrico prospectivo com 59 pacientes com CE e 31 pacientes controle mostrou que a análise mutacional de citologia cervical ou biópsias endometriais melhora o diagnóstico de CE. Nesses pacientes, o diagnóstico histopatológico teve uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 100%. Para pacientes com CE, 97% das amostras cirúrgicas continham pelo menos uma mutação. A análise mutacional de amostras de escova de Papanicolau, autoamostras e biópsias endometriais apresentou sensibilidade de 78%, 67% e 96% com uma especificidade de 97%, 97% e 94%, respectivamente. A combinação de um desses 3 métodos com avaliações histopatológicas de biópsia endometrial teve uma sensibilidade de 96%, 93% e 96%, respectivamente.[31]

A biópsia de endométrio é o método padrão-ouro para o diagnóstico de neoplasia de corpo uterino. Pode ser realizada através de aspirado endometrial, curetagem uterina ou histeroscopia. Essa última apresenta as menores taxas de falsos- negativos, sendo, portanto, o melhor método.[17]

Na avaliação por imagem, pode ser utilizada a ressonância magnética da pelve para avaliar invasão endometrial, paramétrios e linfonodos. Quando comparada com ultrassonografia transvaginal, a ressonância apresenta desempenho similar para estimar a invasão endometrial. Nos casos de invasão miometrial, considerar tomografia de abdome superior para avaliar linfonodos retroperitoneais. Radiografia de tórax deve ser solicitada para todas as pacientes. CA 125 não parece impactar na decisão terapêutica e no prognóstico, mas pode ser utilizado no seguimento dos pacientes, sobretudo quando está elevado no momento do diagnóstico. Nos casos avançados, o PET-CT pode ser considerado.

Vale ressaltar que o risco de envolvimento dos linfonodos aumenta com o grau histológico do tumor, subtipos histológicos de alto risco e profundidade da invasão miometrial. Muitos cirurgiões analisam o útero após a histerectomia e avaliam a extensão do tumor, e alguns realizam o exame de congelação no intraoperatório para determinar a extensão da invasão miometrial, e com esse dado, decidir sobre a necessidade de realizar a pesquisa de linfonodo sentinela ou linfonodectomia pélvica e ou retroperitoneal.[12,15]

O estadiamento cirúrgico do câncer endometrial historicamente inclui a linfadenectomia pélvica e para-aórtica completa. O NCCN recomenda avaliação linfonodal para doença confinada ao útero.

O valor diagnóstico de mapeamento de linfonodo sentinela (SLNM) exige que a instituição realize linfadenectomia sistemática (LAD) após SLNM e faça avaliação patológica dos linfonodos ressecados por SLNM e LAD, respectivamente, para determinar os indicadores. Pesquisas demonstraram alta sensibilidade e NPV em pacientes com CE em estágio inicial usando SLNM com ultraestadiamento patológico com imuno-histoquímica. Para melhorar a sensibilidade e NPV, MSKCC propôs que LAD unilateral ou bilateral deve ser adicionado se a falha do mapa SLN ocorrer em um lado ou ambos os lados da pelve, todos os linfonodos aumentados suspeitos e lesões peritoneais devem ser removidos, e ultraestadiamento deve ser realizado após a operação.[2]

As diretrizes da ESMO não recomendam a linfadenectomia pélvica e paraórtica para doença de baixo risco de grau 1 ou 2. A dissecção de linfonodo sentinela (SLN) é uma opção para invasão miometrial maior que 50% e para grau 3, e para todos os estágios da histologia não endometrioide.[12]

O tratamento cirúrgico para CE estádio I é a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral para tumores G1 ou G2 do tipo endometrioide, aparentemente confinados ao útero. Todavia haverá uma proporção de mulheres que irá necessitar de tratamento adjuvante ou reabordagem cirúrgica em razão da mudança de análise do grau histológico, subestimado na biópsia pré-operatória, ou pelo risco de recorrência do tumor, detectado no exame histológico final.[3]

O estadiamento (quadro 1) do CE, da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), descrito abaixo, auxilia os clínicos e cirurgiões para adotarem as medidas mais individualizadas aos pacientes.

Quadro 1. Estadiamento do carcinoma de endométrio da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.

Estádio	Descrição
I	Tumor limitado ao corpo uterino.
IA	Tumor limitado ao endométrio ou < 50% de invasão miometrial.
IB	≥50% de invasão miometrial.
II	Tumor invade o estroma cervical, mas não se estende além do útero.
III	Tumor com extensão local e/ou regional.
IIIA	Tumor envolve a serosa uterina e/ou anexo(s).
IIIB	Envolvimento parametrial ou vaginal.
IIIC	Metástases para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos.
IIIC1	Metástases para linfonodos pélvicos.
IIIC2	Metástases 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: Traduzido e adaptado de FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2014;125(2):97-8.

Tabela 1. Câncer do corpo do útero: estadiamento FIGO em comparação com a classificação TNM.

Estágio FIGO	União para o Controle Internacional do Câncer (UICC)		
	T (tumor)	N (linfonodos)	M (metástase)
I	T1	N0	M0
I A	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0 – N1	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC1	T1 – T3	N1	M0
IIIC2	T1 – T3	N1	M0
IVA	T4	Qualquer N	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: FIGO 2018[16].

2.4 PATOLOGIA E GENÉTICA

Os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) classificam os CE, tumores do órgão reprodutores femininos, em subtipos histológicos (por exemplo, endometrioide; seroso; células claras), ver tabela 2, e define uma graduação histopatológica do subtipo de endometrioide em G1, G2 (baixo grau) e G3 (alto grau) com base nas características morfológicas glandular vs. crescimento sólido.[6,7]

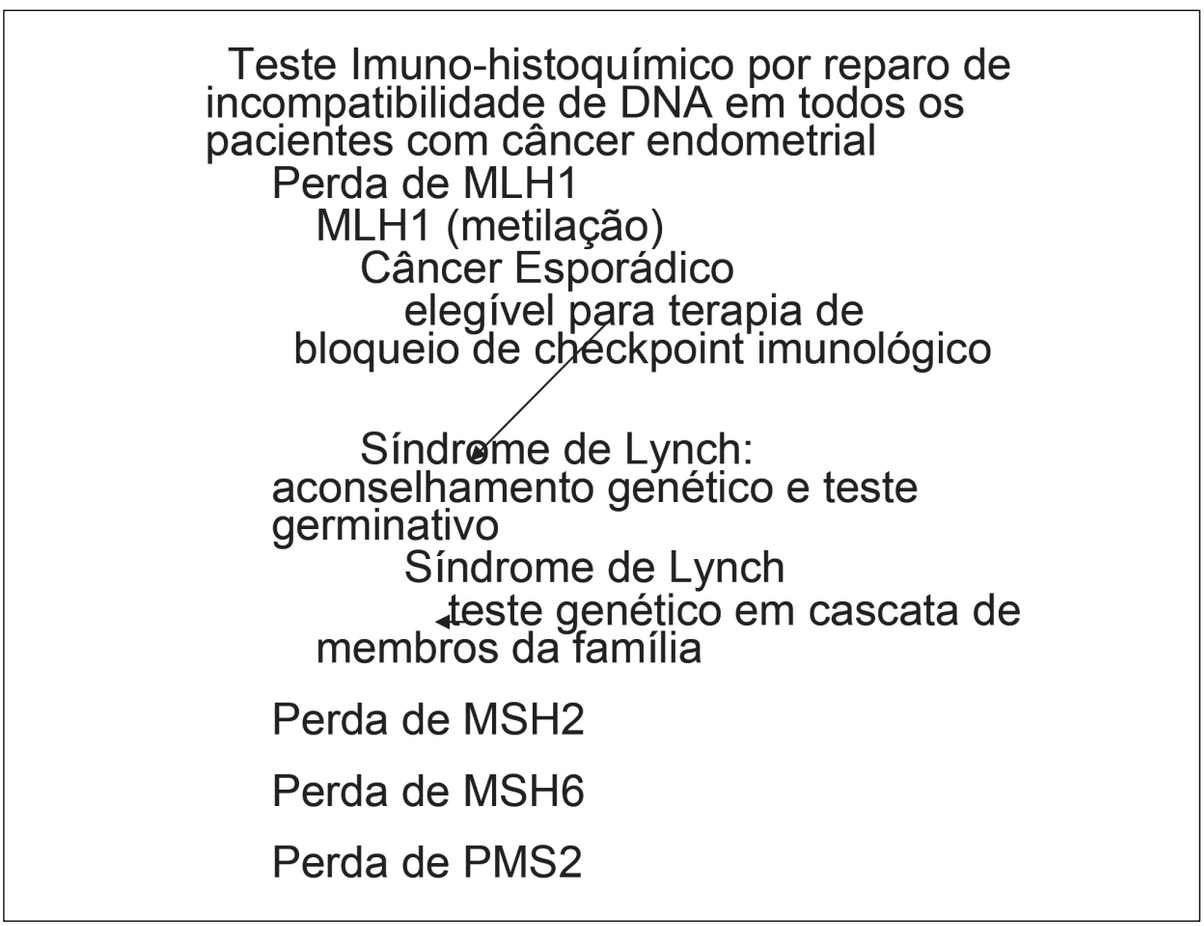
Em 2014, a Sociedade de Oncologia Ginecológica divulgou uma declaração de prática clínica recomendando o rastreamento sistemático da síndrome de Lynch em todas as mulheres com câncer endometrial recém-diagnosticado. A análise de metilação de MLH1 deve ser aplicada a todos os tumores com perda de expressão de MLH1 para determinar se a perda é resultado de uma mutação da linha germinativa, ou não[12].

O The Cancer Genome Atlas (TCGA) publicou uma caracterização molecular abrangente com base no sequenciamento de exoma de EC, diante disso, obteve-se uma classificação em quatro subgrupos geneticamente definidos: (a) Casos ultramutados com Polimerase-Ɛ (POLO),

(b) Casos com instabilidade de microssatélites (MSI) e reparo de mal pareamento (MMR) devido à perda de função das proteínas MLH1 / PMS2 ou MSH2 / MSH6, (c) Casos com alto número de cópias, caracterizados por mutações frequentes em *TP53*, variação extensa no número de cópias, baixa taxa de mutação e (d) casos com baixo número de cópias estáveis de microssatélites (MSS) sem alteração molecular definidora (molecular não específico perfil; NSMP).[11,15,16]

Cerca de 3% dos cânceres endometriais ocorrem em mulheres que têm uma predisposição hereditária autossômica dominante ao câncer, conhecida como síndrome de Lynch. Isso mais comumente resulta de mutações da linha germinativa em uma das proteínas de reparo de incompatibilidade (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 ou PMS2). Pacientes com síndrome de Lynch apresentam risco aumentado ao longo da vida de vários tipos de câncer, incluindo colorretal, endométrio, ovário e gástrico. Assim como no câncer de cólon, muitos grupos recomendam o rastreamento de todas as pacientes com câncer de endométrio, com o uso de testes imuno-histoquímicos para MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 ou análise MSI baseada na reação em cadeia da polimerase ou ambos os tipos de teste.[36] (gráfico 1)

Gráfico 1. Análise de reparo de incompatibilidade de DNA no câncer de endométrio para orientar as decisões sobre tratamento, prevenção e triagem.



Fonte: Adaptado do New England Journal of Medicine.[36]

Tabela 2. Subtipos histológicos (câncer de endométrio).

Os tipos histopatológicos de carcinomas endometriais são:
Carcinoma endometrioide: adenocarcinoma; variantes de adenocarcinoma (com diferenciação escamosa; variante secretora; variante viloglandular e variante de células ciliadas).
Adenocarcinoma mucinoso.
Adenocarcinoma seroso.
Adenocarcinoma de células claras.
Carcinoma indiferenciado.
Tumores neuroendócrinos.
Carcinoma misto (carcinoma composto por mais de um tipo, com pelo menos 10% de cada componente).

Fonte: FIGO Cancer Report 2018.[16]

2.5 TRATAMENTO E SEGUIMENTO

O tratamento padrão do câncer endometrial é histerectomia com, ou sem, salpingo-ooforectomia bilateral (BSO), com, ou sem, estadiamento linfonodal para os casos iniciais restritos ao útero.[17]

Com base nos achados histopatológicos e de ressonância magnética (RM) pré-operatórios, o manejo cirúrgico inicial da CE é definido de acordo com os grupos de risco presumidos de recorrência. Para mulheres com CE endometrioide correspondente, a CE tipo 1 e estágio I da FIGO, a histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral é recomendada, mas a linfadenectomia pélvica não é recomendada de rotina devido à ausência de impacto na sobrevida livre de doença e global, enquanto aumenta a morbidade. Nos casos de CE não endometrioide (carcinoma seroso, carcinossarcoma ou carcinoma indiferenciado) correspondente ao CE tipo II de estágio I da FIGO, histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral e linfadenectomía pélvica e para-aórtica é aconselhada.[30]

As opções para o tratamento primário incluem histerectomia simples, histerectomia com estadiamento linfonodal, histerectomia radical e citorredução cirúrgica para casos avançados com disseminação peritoneal ressecável. Para pacientes sem condição cirúrgica e sem desejo reprodutivo, a radioterapia pode ser uma opção. A terapia com dispositivo intrauterino de levonogestrel (SIU-LNG), isolada ou em combinação com a ressecção histeroscópica do tumor, pode ser oferecida para as pacientes com desejo reprodutivo ou sem condições clínicas para tratamento cirúrgico.[17]

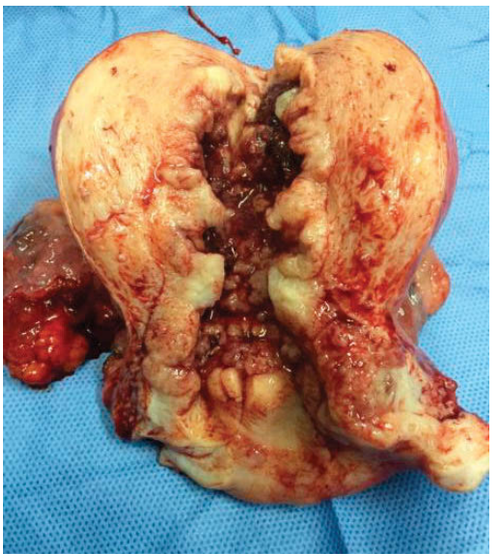


Figura 1. *Câncer de endométrio com invasão miometrial e cervical*.

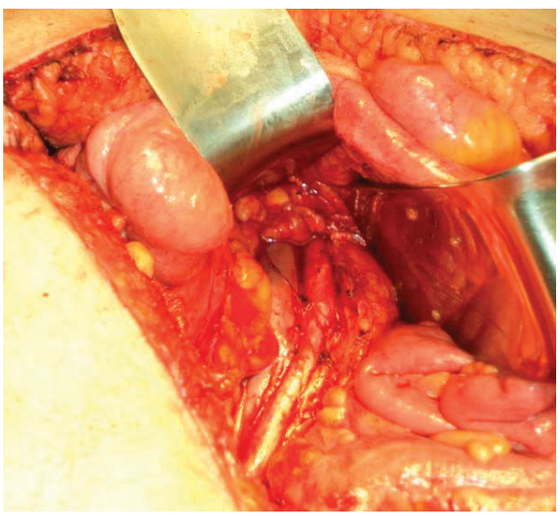


Figura 2. Linfadenectomia para-aórtica em que se nota a veia cava inferior à direita e aorta central.

Figura 3. Injeção do corante azul patente (4 ml) com seringa de insulina. Um ml em cada quadrante do colo do útero submucoso e profundo. A injeção deve ser lenta, no geral, ocorre queda da oximetria sem alteração da gasometria, e a paciente fica com uma coloração azul-esverdeada. Reação alérgica ao corante ocorre em menos de 1% dos casos. Em torno de 60%-70%, identificam-se linfonodos sentinelas bilaterais, quando isso não ocorrer, deve-se realizar a linfadenectomia.

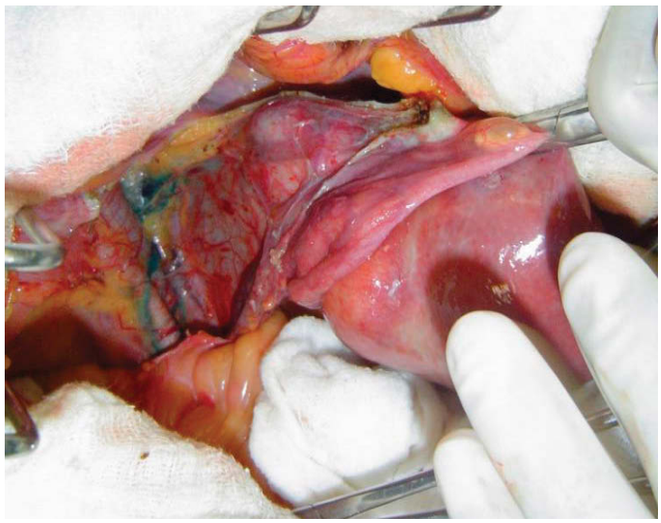


Figura 4. Vasos linfáticos corados em azul, e o linfonodo sentinela fica corado. Todos os linfonodos corados devem ser ressecados, e linfonodos clinicamente suspeitos (aumentados de tamanho e endurecidos).

Figura 5. Linfonodo sentinela corado pelo azul. Deve ser avaliado por HE, e não sendo detectado metástase, realiza-se imuno-histoquímica, que identifica cerca de 10% de metástase quando o HE é negativo.

Figura 6. Tumor de endométrio localmente avançado se exteriorizando pela vagina.

Os procedimentos laparoscópicos têm sido cada vez mais introduzidos como padrão, especialmente para a doença em estágio inicial, sendo que o procedimento cirúrgico padrão recomendado é uma histerectomia total extrafascial com salpingo-ooforectomia bilateral. A remoção dos anexos é recomendada mesmo se as trompas e ovários parecerem normais, pois podem conter micrometástases. Em mulheres na pré-menopausa com doença em estágio inicial de baixo grau, a preservação ovariana pode ser considerada. Atualmente, é aconselhável que a linfadenectomia completa seja reservada para casos com características de alto risco - grau 2 ou 3, em que há presença de invasão do espaço linfovascular e profundidade da invasão no terço externo do miométrio.[12,16] Para as pacientes com envolvimento parametrial na ressonância pélvica de estadiamento, deve-se realizar uma histerectomia radical com parametrectomia pelo menos nível 2 de Piver.

Nas últimas décadas, a técnica do linfonodo sentinela foi desenvolvida e refinada. O corante verde de indocianina ou azul patente associado, ou não, ao tecnécio é injetado no colo do útero, então os linfonodos sentinela bilaterais são identificados e removidos (ou uma linfadenectomia pélvica é realizada se o linfonodo sentinela não for identificado), e o ultraestadiamento patológico dos linfonodos sentinela é realizado com imuno-histoquímica, aumentando em cerca de 10% a detecção de metástase linfonodal alterando a estratégia terapêutica.[36,17]

A ooforectomia geralmente é incluída para identificar micrometástases no ovário e diminuir a produção de estrogênio circulante, o que poderia teoricamente promover a proliferação de células metastáticas fora do útero. No entanto a preservação ovariana foi associada a uma diminuição do risco de morte cardiovascular nessa população e evita os sintomas vasomotores e alterações da densidade óssea, além de permitir a fertilidade (útero de aluguel) para mulheres jovens. Essa abordagem pode ser considerada em pacientes selecionados e que não têm a síndrome de Lynch.[12]

As pacientes com CE endometrioide de alto risco podem apresentar melhora da sobrevida e diminuição da recorrência pélvica ao serem submetidas à radioterapia externa adjuvante, porém com redução da qualidade de vida, em longo prazo, razão pela qual as mulheres devem pesar os prós e contras da terapêutica. A braquiterapia vaginal pode reduzir o risco de recorrência vaginal após cirurgia de CE, porém esse método não confere aumento na sobrevida.

A quimioterapia adjuvante, com esquema baseado em platina, pode ser uma opção para as pacientes com CE endometrioide de alto risco de recorrência, porém com probabilidade baixa de aumento da sobrevida. Já o tratamento com quimioterapia neoadjuvante é controverso e poderia ser aplicado em pacientes com CE avançado, ressaltando aquelas que não possuem condições cirúrgicas como tratamento primário.[3]

Após o tratamento, as pacientes devem ser acompanhadas com exame clínico a cada 4/6 meses nos dois primeiros anos e depois anualmente. Deve-se realizar anamnese, exame físico completo, exame especular da cúpula vaginal e toque vaginal. Na ausência de queixas e exame físico normal, nenhum exame específico será necessário. Não está recomendada a citologia oncótica vaginal de rotina, CA 125 e nem exames de imagem. Os exames devem ser solicitados na presença de sintomas sugestivos de recidiva, como perda de peso não intencional, sangramento uterino anormal, aumento do volume abdominal, dor pélvica e abdominal, tosse/dispneia, entre outros.

A paciente não deve receber reposição hormonal sistêmica, e, naquela com sintomas urogenitais importantes, pode-se utilizar promestrieno e terapias complementares, como LASER e FRAXX.

A paciente deve ser orientada a mudar seu estilo de vida, manter o peso, alimentação saudável e atividade física regular.

2.6 Prognóstico

Os dados abaixo são do banco SEER Americano baseados em mulheres diagnosticadas com câncer de endométrio entre 2010 e 2016 (Surveillance, epidemiology, and end results).

Tabela 3. Taxas de sobrevida relativa de 5 anos para câncer de endométrio - SEER.

Extensão do tumor	Sobrevida global em 5 anos
Localizado	95%
Regional	69%
Metástase a distância	17%
Todos os estágios SEER combinados	81%

Fonte: American Cancer Society.[35]

Frise-se que essas estatísticas não levam em consideração outros fatores como idade, estado geral de saúde e resposta ao tratamento, que podem afetar o prognóstico da paciente.[35]

2.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência e a mortalidade por câncer endometrial estão aumentando principalmente por causa da maior incidência de obesidade e da hiperinsulinemia resultante. Mulheres mais idosas têm elevado a mortalidade devido ao estágio da doença e o risco cirúrgico que precisa ser equilibrado com o benefício. Mulheres mais jovens também estão inseridas no aumento das taxas e dos precursores de câncer endometrial associados à obesidade, e o tratamento bem-sucedido de forma conservadora objetiva manter a fertilidade e qualidade de vida das pacientes.

As mudanças no estilo de vida são essenciais para diminuir a mortalidade, e o controle de peso e a atividade física são essenciais para reduzir a incidência de câncer endometrial.

Ressalta-se, por fim, que não se tem uma estratégia assertiva de rastreamento estabelecida com base em evidências científicas para o CE. Além do mais, é bastante importante a testagem genética, principalmente em famílias com histórico de câncer colorretal, de mama e de

ovário, em especial para analisar a ocorrência da síndrome de Lynch, o que, infelizmente, ainda é pouco acessível em países menos desenvolvidos, como o Brasil.

A cirurgia minimamente invasiva apresenta um risco menor de complicações cirúrgicas e deve ser a via preferida para a realização da histerectomia com anexectomia bilateral, que é o tratamento cirúrgico padrão do câncer endometrial. A abordagem linfonodal deve ser feita por meio da pesquisa do linfonodo sentinela ou da linfonodectomia pélvica e/ou para-órtica, e deve ser indicada nos casos de invasão miometrial e tumores G2/G3.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh G.Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. atualizado em 13 de abril de 2021.Stat PearlsPublishinng, 2021. Disponível em https:www.ncbi,nnlm,nih.gov/books.nbk 560693

2. Zhai L, Zhang X, Cui M, Wang J. SentinelLymph Node Mapping in Endometrial Cancer: A Comprehensive Review. Front Oncol. 2021 Jun29;11:701758. doi: 10.3389/fonc.2021.701758. PMID: 34268126; PMCID: PMC8276058.

3. Yoshida A, Sarian L O, Andrade LA. Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - febrasgoFeminna, 2018.

4. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. 2021 Apr 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32809528.

5. Wang T, Zhang J, Hu M, Zhang Y, Cui P, Li X, Li J, Vestin E, Brännström M, Shao LR, Billig H. Differential Expression Patterns of Glycolytic Enzymes and Mitochondria-Dependent Apoptosis in PCOS Patients with Endometrial Hyperplasia, an Early Hallmark of Endometrial Cancer, *In Vivo* and the Impact of Metformin *In Vitro*. Int J Biol Sci. 2019 Jan 24;15(3):714-725. doi: 10.7150/ijbs.31425. PMID: 30745857; PMCID: PMC6367580.

6. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, Zullo F. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review. Acta ObstetGynecolScand. 2019 Sep;98(9):1086-1099. doi: 10.1111/aogs.13587. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30793281.

7. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum Reprod Update. 2017 Mar 1;23(2):232-254. doi: 10.1093/humupd/dmw042. PMID: 27920066; PMCID: PMC5850217.

8. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. Menopause Review/PrzeglądMenopauzalny. 2017;16(3):107-111. doi:10.5114/pm.2017.70589.

9. Peter A. Sanderson, Hilary OD Critchley, Alistair RW Williams, Mark J. Arends, Philippa TK Saunders. Novos conceitos para um antigo problema: o diagnóstico de hiperplasia endometrial, *Atualização da Reprodução Humana*. Volume 23, Edição 2, março-abril de 2017, Páginas 232–254, https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042

10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2019) Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 69: 7-34. https://doi.org/10.3322/caac.21551.

11. Ismael NEHS, Naguib HM, Talaat SM, Bakry RF. Mismatch Repair Proteins (MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2) Immunohistochemical Expression and Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2020 May 5 [cited 2021 Aug. 4];8(A):306-10. Available from: https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/4300

12. Rebecca A. Brooks MD , Gini F. Fleming MD, Ricardo R. Lastra MD , Nita K. Lee MD, MPH , John W. Moroney MD , Christina H. Son MD , Ken Tatebe MD, PhD , Jennifer L. Veneris MD, PhD CA: A Cancer Journal for Clinicians. Recomendações atuais e progresso recente no câncer endometrial. Volume 69, Edição 4 julho / agosto de 2019. Pag. 258-279

13. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. 120 p. ISBN 978-85-7318-389-4. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf

14. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, Lee NK, Moroney JW, Son CH, Tatebe K, Veneris JL. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. CA Cancer J Clin. 2019 Jul;69(4):258-279. doi: 10.3322/caac.21561. Epub 2019 May 10. PMID: 31074865.

15. Willvonseder B, Stögbauer F, Steiger K, Jesinghaus M, Kuhn PH, Brambs C, Engel J, Bronger H, Schmidt GP, Haller B, Weichert W, Keller G, Noske A, Pfarr N, Boxberg M. The immunologic tumor microenvironment in endometrioid endometrial cancer in the morphomolecular context: mutual correlations and prognostic impact depending on molecular alterations. Cancer Immunol Immunother. 2021 Jun;70(6):1679-1689. doi: 10.1007/s00262-020-02813-3. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33340331; PMCID: PMC8139910.

16. FIGO CancerReport 2018. Editores convidados: NeerjaBhatla e Lynette Denny. A publicação deste suplemento foi apoiada pelo financiamento da FIGO ao Comitê da FIGO para Oncologia Ginecológica.Volume 143, Edição S2. Edição especial. Pag. 1-158. Outubro de 2018 Editor: Michael Geary. 2020 JournalCitationReports (ClarivateAnalytics): 20/83 (Obstetrícia e Ginecologia).

17. Moore, Kathleen , MD e Molly A. Brewer , DVM, MD, MS. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? American Society of Clinical Oncology Educational Book 37 (29 de outubro de 2018) 435-442. DOI: 10.1200/EDBK_175666. PMID: 28561715.

18. Maciej W. Socha, Bartosz Malinowski, Oskar Puk, MateuszWartęga, Piotr Bernard, Monika-Nowaczyk, BartłomiejWolski, MichałWiciński,C-reactive protein as a diagnostic and prognostic

fator of endometrial cancer, Critical Reviews in Oncology/Hematology,2021, 103419, ISSN 1040-8428, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842821002079.

19. Knez J, Al Mahdawi L, Takač I, Sobočan M. The Perspectives ofFertilityPreservation in Womenwith Endometrial Cancer. Cancers (Basel). 2021 Feb 3;13(4):602. doi: 10.3390/cancers13040602. PMID: 33546293; PMCID: PMC7913307.

20. Takacˇ, I.; Sobocˇan, M. The Perspectives of Fertility Preservation in Women with Endometrial Cancer. *Cancers* 2021, *13*, 602. https:// doi.org/10.3390/cancers13040602

21. Cancers 2021, 13, 602. https://doi.org/10.3390/cancers13040602. Disponível em: https://www.mdpi.com/journal/cancers

22. Islami et al., 2018; Lee et el., 2010; Song et al., 2016. American Cancer Society, 2019a. https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21557. Publicado pela primeira vez: 15 de março de 2019. https://doi.org/10.3322/caac.21557

23. Clement NS, Oliver TR, Shiwani H, Sanner JR, Mulvaney CA, Atiomo W. Metformin for endometrial hyperplasia. Cochrane DatabaseSyst Rev. 2017 Oct 27;10(10):CD012214. doi: 10.1002/14651858.CD012214.pub2. PMID: 29077194; PMCID: PMC6485333.

24. Mu, N., Xu, T., Gao, M., Dong, M., Tang, Q., Hao, L., Wang, G., Li, Z., Wang, W., Yang, Y., Hou, J."Therapeutic effect of metformin in the treatment of endometrial cancer (Review)". Oncology Letters 20, no. 5 (2020): 156. https://doi.org/10.3892/ol.2020.12017

25. Yuk JS, Song JY, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Systems Versus Oral Cyclic Medroxy progesterone Acetate in Endometrial HyperplasiaTherapy: A Meta-Analysis. Ann SurgOncol. 2017 May;24(5):1322-1329. doi: 10.1245/s10434-016-5699-9. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27896507.

26. Dore M, Filoche S, Danielson K, Henry C. Efficacyofthe LNG-IUS for treatment of endometrial hyperplasia and early stage endometrial cancer: Canbiomarkerspredict response? GynecolOncol Rep. 2021 Feb19;36:100732. doi: 10.1016/j.gore.2021.100732. PMID: 33718563; PMCID: PMC7933258.

27. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, et al. (2020) Concurrentand future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 15 (4): e0232231. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231.PMID: 32343732

28. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Viggiani M, Giampaolino P, Insabato L, Mollo A, De Placido G, Zullo F. PTEN expression in endometrial hyperplasia and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. ArchGynecol Obstet. 2019 Jun;299(6):1511-1524. doi: 10.1007/s00404-019-05123-x. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30915635.

29. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Mascolo M, Insabato L, Mollo A, De Placido G, Zullo F. PAX2 in endometrial carcinogens is and in differential diagnosis of endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysisofdiagnosticaccuracy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Mar;98(3):287-299. doi: 10.1111/aogs.13512. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30511741.

30. Luna C, Balcacer P, Castillo P, Huang M, Alessandrino F. Endometrial cancer from early to advanced-stagedisease: an update for radiologists. AbdomRadiol (NY). 2021 Jul 23. doi: 10.1007/s00261-021-03220-7. Epubaheadof print. PMID: 34297164.

31. Reijnen C, van der Putten LJM, Bulten J, Snijders MPLM, Küsters-Vandevelde HVN, Sweegers S, Vos MC, van der Wurff AAM, Ligtenberg MJL, Massuger LFAG, Eijkelenboom A, Pijnenborg JMA. Mutational analysis of cervical cytology improves diagnosis of endometrial cancer: A prospective multicentrecohortstudy. Int J Cancer. 2020 May 1;146(9):2628-2635. doi: 10.1002/ijc.32686. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31523803.

32. NationalCancerInstitute(NIH). Disponível em: https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-screening-pdq. Acesso em 03 ago 2021

33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Disponível em:https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/1-Recommendations-organised-by-site-of-cancer#gynaecological-cancers. Atualização: 29 de janeiro de 2021. Acesso em 03 ago 2021.

34. N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant, T. Bosse et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conferenceon Endometrial Cancer: diagnosis, treatmentand follow-up. VOLUME 27, ISSUE 1, P16-41, JANUARY 01, 2016. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484

35. Survival Rates for Endometrial Cancer. Disponível em https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html. Acesso 03 ago 2021.

36. Lu, Karen H. Broaddus, Russell R. Endometrial Cancer. New England Journal of Medicine, Massachusetts Medical Society, 2020; 383:2053-2064. DOI: 10.1056/NEJMra1514010. Disponível em< https://doi.org/10.1056/NEJMra1514010. Acesso 24 abr. 2022.

CAPÍTULO 32

CÂNCER DE OVÁRIO E TUBAS UTERINAS

Rafael Everton Assunção Ribeiro da Costa
Sabas Carlos Vieira

1. INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é o terceiro câncer ginecológico mais comum, representando 2,5% de todas as neoplasias malignas femininas e 5% dos óbitos decorrentes de câncer em mulheres. Essa desproporção entre a incidência e a mortalidade ocorre sobretudo devido às suas baixas taxas de sobrevida, fenômeno relacionado ao diagnóstico tardio. Dessa forma, o maior foco das pesquisas atuais em câncer ovariano é direcionado à melhoria em aspectos da prevenção e do diagnóstico precoce, haja vista o fato de que as taxas de sobrevida melhoram bastante com o tratamento em estágios mais precoces; porém, até o momento, não existe estratégia de rastreamento custo efetiva.[1,2]

Tumores em estádio I (restritos ao ovário ou tuba uterina) apresentam taxas de cura por volta dos 90%, enquanto tumores no estádio II (restritos à pelve) possuem sobrevida global em 5 anos de cerca de 70%. Já aqueles tumores diagnosticados em estádios III e IV (disseminados na pelve ou já fora da pelve) apresentam uma taxa de sobrevida em longo prazo de apenas 20%. Contudo apenas 20% dos cânceres ovarianos epiteliais são diagnosticados nos estádios I e II. Portanto, estratégias de prevenção e detecção precoce do câncer ovariano são essenciais para melhorar os resultados do tratamento, essencialmente em mulheres com predisposição genética, como aquelas portadoras de mutações patogênicas nos genes *BRCA 1 e 2*. Até o momento, as principais ações para as pacientes com mutações patogênicas germinativas (*BRCA 1 e 2*) é a realização de salpingooforectomia bilateral. O rastreamento semestral com CA-125 sérico e ultrassonografia transvaginal (USTV) para pacientes de alto risco pode ser realizado após discussão de riscos e benefícios com as pacientes, apesar de que as evidências atuais disponíveis na literatura ainda são pouco conclusivas quanto aos seus resultados na redução da mortalidade por câncer de ovário e tubas uterinas.[3,4]

Atualmente, o câncer ovariano é compreendido como um grupo de neoplasias malignas com diversos subtipos histológicos (tabela 1), que diferem quanto aos fatores de risco envolvidos,

origem celular, natureza molecular, evolução clínica e resposta terapêutica. Evidências mais recentes mostram que parte dos cânceres considerados anteriormente como de ovário são, de fato, originados em outras regiões anatômicas. Hoje, sabe-se, por exemplo, que alguns carcinomas serosos de alto grau (CSAG) no ovário possuem real origem nas tubas uterinas (principalmente na porção distal) e que algumas outras neoplasias malignas ovarianas são advindas do peritônio da região pélvica que reveste os ovários, sendo esses cânceres entendidos atualmente como uma única entidade.[5,6]

Tabela 1. Subtipos histológicos (câncer de ovário e tubas uterinas).

Subtipos histológicos	
Epiteliais (cerca de 90% de casos)	• Carcinomas serosos de baixo grau. • Carcinomas mucinosos. • Carcinomas endometrioides. • Carcinomas de células claras. • Tumores de Brenner. • Carcinomas indiferenciados. • Tumores epiteliais mistos. • Carcinomas serosos de alto grau (casos em que em que os ovários e as tubas uterinas parecem estar envolvidos acidentalmente e a origem primária não pode ser estabelecida como carcinoma peritoneal ou carcinoma seroso de sítio não designado, a critério do patologista).
Não epiteliais (± 10% dos casos)	• Tumores de células granulosas. • Tumores de células germinativas. • Sarcomas. • Linfomas.

Fonte: FIGO Cancer Report 2018.[4]

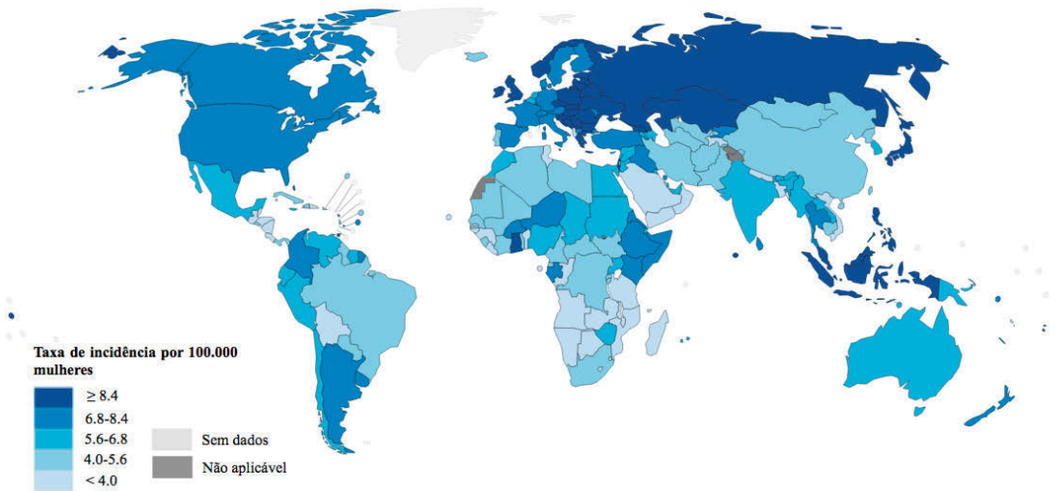
Neste capítulo, serão abordados os principais aspectos relacionados à epidemiologia, aos fatores de risco predisponentes, ao diagnóstico, ao estadiamento, à patologia, ao tratamento, ao seguimento, à prevenção e ao rastreamento em câncer de ovário epitelial e tubas uterinas. Os cânceres raros de ovário e de células germinativas não serão abordados neste capítulo.

2. EPIDEMIOLOGIA

Foram registrados no mundo 313.959 novos casos de câncer de ovário e 207.252 óbitos em decorrência dessas neoplasias no ano de 2020.[7] As maiores taxas de incidência são vistas no Leste Europeu (11.4/100.000 mulheres) e na Europa Central (6.0/100.000 mulheres). Já a China registra uma das taxas mais baixas (4.1/100.000 mulheres).[8]

Como mostra a distribuição das taxas de incidência de câncer de ovário no mundo em 2020 (figura 1), essa doença predomina em países do mundo desenvolvido (localizados principalmente no hemisfério Norte).[9]

Figura 1. Distribuição das taxas de incidência de câncer de ovário e tubas uterinas mundialmente no ano de 2020 (todas as idades)



Fonte: GLOBOCAN 2020 (IARC).[9]

Nos Estados Unidos da América, estima-se que houve 21.410 novos casos de câncer ovariano e 13.770 óbitos decorrentes dessa doença em 2021. Cerca de 90% desses casos são epiteliais, principalmente subtipo histológico com fatores de risco envolvidos menos conhecidos e pior prognóstico (CSAG), o que está relacionado com os grandes índices de mortalidade dos cânceres ovarianos. As taxas de incidência (TI) e de mortalidade (TM) do câncer ovariano apresentam tendência de queda atualmente, sendo que a TI caiu cerca de 1%-2% entre 1980 e 2017, enquanto a TM caiu por volta de 2% entre 2009 e 2018.[10]

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou, para o ano de 2020, 6.650 novos casos de câncer de ovário (o 7º mais frequente na população feminina brasileira, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, representando 3% de todas as neoplasias malignas em mulheres no Brasil).[11]

3. FATORES DE RISCO PREDISPONENTES

Existem uma série de fatores de risco relacionados à predisposição ao câncer de ovário já bem estabelecidos, sendo os principais: idade avançada, fatores relacionados à menstruação, endometriose, história familiar, mutações patogênicas em *BRCA 1 e 2*, síndrome de Lynch, baixo *status* socioeconômico, entre outros.[2]

O câncer de ovário apresenta maior incidência após os 65 anos de idade, costumando se apresentar também em formas mais agressivas e com menores taxas de sobrevida global em mulheres com idades mais avançadas. O número de ciclos menstruais ao longo da vida também é relacionado diretamente ao câncer de ovário, sugerindo uma contribuição da ovulação no processo de carcinogênese ovariana. Acredita-se haver uma relação entre a endometriose e o câncer ovariano com base na inflamação e em mecanismos genéticos (envolvimento dos genes *PTEN*, *CTNNB1*, *KRAS* e instabilidade de microssatélites). Entre 65% e 85% dos cânceres ovarianos herdados são devidos a mutações patogênicas nos genes *BRCA 1 e 2*, sendo o risco acumulado de desenvolver neoplasias malignas ovarianas até os 80 anos de 49% e 21% em mulheres com mutações patogênicas germinativas em *BRCA1* e *BRCA2*, respectivamente. A síndrome de Lynch também é um fator predisponente ao câncer de ovário importante, sendo responsável por cerca de 10% a 15% dos cânceres de ovário hereditários. Mulheres de famílias portadoras de síndrome de Lynch apresentam um risco de 6% a 8% de desenvolver câncer de ovário e tubas uterinas. Devido a uma série de fatores, como acesso a serviços de saúde de qualidade, rastreamento periódico, busca precoce pelo tratamento e estilo de vida, por exemplo, baixo *status* socioeconômico também é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de câncer ovariano.[2,12]

4. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O câncer de ovário e tubas uterinas costuma ser uma doença silenciosa com difícil diagnóstico, tendendo a cursar com sintomas pouco específicos apenas em estágios mais avançados, nos quais, muitas vezes, já ocorreu disseminação para cavidade peritoneal. Os sintomas mais comuns costumam ser os abdominais, os gastrointestinais, os urinários e aqueles relacionados à cavidade pélvica em geral, além de também ser bastante comum a manifestação de quadros álgicos e de sintomas constitucionais. Sintomas ginecológicos são poucos comuns, mas podem ocorrer quadros de dispareunia e alterações menstruais.[13]A tabela 2 abaixo sintetiza os principais sintomas associados ao câncer ovariano.[14]

Tabela 2. Principais manifestações clínicas (câncer de ovário e tubas uterinas).

Principais manifestações clínicas do câncer de ovário e tubas uterinas	
Sintomas mais comuns	• Inchaço; • Dor abdominal ou pélvica; • Dificuldades para alimentar-se e/ou sensação de plenitude; • Aumento da frequência urinária e urgência urinária.
Outros sintomas	• Fadiga; • Dor no estômago; • Dor nas costas; • Dispareunia; • Constipação; • Alterações menstruais; • Inchaço abdominal e perda de peso.

Fonte: American Cancer Society.[14]

Uma vez havendo suspeita de câncer de ovário, deve-se conduzir uma série de exames laboratoriais e de imagem. A primeira estratégia a ser levantada deve ser a solicitação de ultrassonagrafia (US) abdominal e pélvica, e dosagem de CA-125 sérico. Podem ser solicitados também os níveis séricos de alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionário (CEA) e CA-19-9. Endoscopia e colonoscopia podem ser consideradas (especialmente quando a relação CA-125/CEA < 25), devido à possibilidade de origem de metástase ovariana de tumores gastrointestinais, sobretudo de estômago e colorretais, conhecidos como tumores de Krumkemberg. Um dado clínico a ser considerado para suspeita de tumores gastrointestinais metastáticos para o ovário é a presença de sintomas gástricos e anemia, pois, no tumor de ovário primário, não é comum a ocorrência de anemia.[15]

A US costuma revelar lesões extensas, cistos multiloculares, projeções papilares sólidas, septações internas irregulares e ascite. Os critérios do grupo International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), descritos na tabela 3, são utilizados para suspeição de câncer de ovário e, em caso de existir a suspeita, a paciente deve ser referenciada para cirurgião com expertise em cirurgia oncológica ginecológica, pois a cirurgia adequada está associada ao melhor prognóstico.[16]

Tabela 3. Elementos ultrassonográficos para suspeição de câncer de ovário e tubas uterinas.

Elementos ultrassonográficos	
Predição de tumores malignos (elementos M)	
M1	Tumor sólido irregular.
M2	Presença de ascite.
M3	Pelo menos 4 estruturas papilares.
M4	Tumor sólido irregular e multilocular com o maior diâmetro ≥ 100 mm.
M5	Fluxo sanguíneo muito forte (score de coloração 4).
Predição de tumores benignos (elementos B)	
B1	Unilocular.
B2	Presença de componentes sólidos com o componente sólido mais extenso com maior diâmetro < 7 mm.
B3	Presença de sombras acústicas.
B4	Tumor multilocular suave com o maior diâmetro < 100 mm.
B5	Sem fluxo sanguíneo (score de coloração 1).
Regra 1: um ou mais elemento(s) M na ausência de elemento(s) B, o tumor é classificado como maligno.	
Regra 2: um ou mais elemento(s) B na ausência de elemento(s) M, o tumor é classificado como benigno.	
Regra 3: Se elementos M e B estão presentes, ou não há elementos M ou B, o resultado é inconclusivo, sendo necessário um novo exame.	

Fonte: Grupo IOTA.[16]

Carcinoma seroso de alto grau em estágio inicial. Lesão cística com conteúdo sólido (projeções papilares). Critério para malignidade na ultrassonografia.

Utiliza-se tomografia computadorizada (TC) do abdômen e da pelve para determinar a extensão da doença, sobretudo no retroperitônio, mesentério e fígado, orientando o cirurgião quanto à extensão da cirurgia. Radiografia de tórax pode ser utilizada caso haja sintomas respiratórios. Ressonância Magnética (RM) e PET-TC (tomografia computadorizada por emissão de pósitrons) não costumam fazer parte da rotina de exames em câncer ovariano, mas podem ser considerados em casos de diagnóstico mais desafiador. O diagnóstico definitivo é realizado por exame histopatológico com material proveniente de biópsia, que pode ser realizado no pré-operatório, no momento intraoperatório ou no pós-operatório. Uma vez havendo o diagnóstico histopatológico de câncer ovariano, deve-se oferecer testagem genética em todas as pacientes com tumores epiteliais após aconselhamento pré-teste.[15]

A tabela 4 a seguir mostra o estadiamento do câncer ovariano segundo os esquemas preconizados pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), pelo sistema de estadiamento TNM e pela Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO).[17]

Tabela 4. Estadiamento (câncer de ovário e tubas uterinas).

Estadiamento (câncer de ovário e tubas uterinas)			
Estadiamento AJCC	**Estadiamento TNM**	**Estadiamento FIGO**	**Descrição do estádio**
I	T1 N0 M0	I	• O câncer é restrito apenas ao ovário(s) ou às tuba(s) uterina(s) [T1]; • Não há metástase para linfonodos regionais [N0] ou a distância [M0].
IA	T1a N0 M0	IA	• O câncer está presente em um ovário, e o tumor é confinado ao interior do ovário; ou o câncer está em uma tuba uterina e restrito ao interior da tuba uterina. Não há presença de câncer na superfície externa do ovário ou da tuba uterina. Não há a presença de células cancerígenas em líquido da cavidade abdominal ou pélvica [T1a]; • Não há metástase para linfonodos regionais [N0] ou a distância [M0].
IB	T1b N0 M0	IB	• O câncer está presente nos dois ovários ou nas duas tubas uterinas, mas não está na superfície externa. Não há a presença de células cancerígenas em líquido da cavidade abdominal ou pélvica [T1b]. Não há metástase para linfonodos regionais [N0] ou a distância [M0].
IC	T1c N0 M0	IC	O câncer está presente em um ou nos dois ovários, ou em uma tuba uterina ou nas duas tubas uterinas e pelo menos um dos critérios abaixo está presente: • O tecido (cápsula) ao redor do tumor rompeu durante a cirurgia, o que pode levar células cancerígenas ao interior da cavidade abdominal ou pélvica [IC1]; • O câncer está na superfície externa de pelo menos um dos ovários ou de pelo menos uma das tubas uterinas ou a cápsula (tecido ao redor do tumor) rompeu antes da cirurgia, o que pode levar células cancerígenas ao interior da cavidade abdominal ou pélvica [IC2]; • Células cancerígenas são encontradas no líquido da cavidade abdominal ou pélvica [IC3]. Não há metástase para linfonodos regionais [N0] ou a distância [M0].
II	T2 N0 M0	II	• O câncer está em um ou nos dois ovários, ou em uma ou nas duas tubas uterinas e se disseminou para outros órgãos (como útero, bexiga, cólon sigmoide ou reto) dentro da cavidade pélvica ou ocorreu câncer peritoneal primário [T2]. Não há metástase para linfonodos regionais [N0] ou a distância [M0].
IIA	T2a N0 M0	IIA	• O câncer se espalhou ou invadiu o útero, ou as tubas uterinas ou os ovários [T2a]. Não há metástase para linfonodos regionais [N0] ou a distância [M0].

IIB	T2b N0 M0	IIB	• O câncer está na superfície externa (ou cresceu dentro) de órgãos pélvicos próximos, como bexiga, cólon sigmoide e reto [T2b]. Não há metástase para linfonodos regionais [N0] ou a distância [M0].
IIIA1	T1 ou T2 N0 M0	IIIA1	• O câncer está em um ou nos dois ovários, ou em uma ou nas duas tubas uterinas, ou há câncer peritoneal primário [T1] e talvez se disseminou ou cresceu em órgãos pélvicos próximos [T2]. Há disseminação apenas para linfonodos retroperitoneais (pélvicos e/ou para-órticos) [N1]. Não há metástase a distância [M0].
IIIA2	T3a N0 ou N1 M0	IIIA2	• O câncer está em um ou nos dois ovários ou em uma ou nas duas tubas uterinas, ou há câncer peritoneal primário e houve disseminação ou crescimento no interior de órgãos fora da pelve. Durante a cirurgia, não há evidências de câncer no abdômen (fora da pelve) a olho nu, mas são detectados minúsculos fragmentos de câncer no abdômen quando examinado em laboratório [T3b]; • O câncer pode ou não ter se disseminado para linfonodos retroperitoneais [N0 ou N1]. Não há metástase a distância [M0].
IIIB	T3b N0 ou N1 M0	IIIB	• Há câncer em um ou nos dois ovários, ou em uma ou nas duas tubas uterinas, ou há câncer peritoneal primário que se disseminou ou cresceu no interior de órgãos fora da pelve. Os depósitos tumorais são grandes o suficiente para serem vistos pelo cirurgião, mas não maiores que 2 cm [T3b]; • O câncer pode, ou não, ter se disseminado para linfonodos retroperitoneais [N0 ou N1]. Não há metástase a distância [M0].
IIIC	T3c T3b N0 ou N1 M0		• Há câncer em um ou nos dois ovários, ou em uma ou nas duas tubas uterinas, ou há câncer peritoneal primário que se disseminou ou cresceu no interior de órgãos fora da pelve. Os depósitos tumorais são grandes o suficiente para serem vistos pelo cirurgião e maiores que 2 cm, podendo estar presentes fora da cápsula hepática ou esplênica [T3b]; • O câncer pode, ou não, ter se disseminado para linfonodos retroperitoneais [N0 ou N1]. Não há metástase a distância [M0]. a distância [M0].
IVA	Qualquer T Qualquer N M1a	IVA	• Células cancerígenas são encontradas no líquido da região dos pulmões (derrame pleural maligno) sem presença de metástases distância em outros órgãos ou em linfonodos fora do abdômen [M1a].
IVB	Qualquer T Qualquer N M1b	IVB	• O câncer se disseminou para o interior do baço ou do fígado, para linfonodos além daqueles retroperitoneais e/ou para outros órgãos ou tecidos fora da cavidade pélvica, como pulmões e ossos [M1b].

Fonte: American Cancer Society.[17]

5. PATOLOGIA

Os carcinomas ovarianos do tipo I são neoplasias malignas agressivas cujas lesões primárias geralmente se apresentam no ovário. Esse grupo é composto pelos carcinomas endometrioides e de células claras, carcinomas mucinosos e carcinomas serosos de baixo grau (CSBG). Já os carcinomas ovarianos do tipo II (grupo composto pelos CSAG) são ainda mais agressivos e podem também ser derivados das tubas uterinas e do peritônio da região pélvica (na região da superfície ovariana).[18]

Os carcinomas endometrioides e de células claras são usualmente associados à ocorrência de endometriose, podendo surgir a partir dessas lesões. É comum nesses casos a ocorrência de endometriose atípica (lesão precursora com atipias de núcleos celulares). Alguns carcinomas mucinosos são associados a teratomas ovarianos benignos e, menos comumente, a metaplasias de inclusões epiteliais superficiais, de lesões endometriais e de tumores de Brenner. São também bastante observadas transições de cistoadenomas para tumores mucinosos borderline e, posteriormente, para carcinomas intraepiteliais e carcinomas invasivos. Mutações nos códons 12 e 13 do gene *KRAS* são associadas à ocorrência de carcinomas mucinosos. CSBG são bastante raros e costumam ser tumores estáveis com crescimento mais lento. Contudo terminam evoluindo para formas mais agressivas em uma sequência típica cistoadenomas séricos-tumores serosos borderline-CSBG. Mutações em p53 são raras em CSBG. Teorias mais modernas acreditam que CSBG também possam ser oriundos das tubas uterinas.[18]

CSAG podem se originar nos ovários, nas tubas uterinas e no peritônio, correspondendo a 60% dos carcinomas ovarianos (tumores epiteliais) e a 70% dos óbitos por cânceres ovarianos. Desse modo, os CSAG são as neoplasias malignas ovarianas mais comuns e letais. 80% dos casos são associados a mutações em *TP53* e entre 50% e 75% a altos níveis de Ki-67. 90% dos CSAG hereditários são associados a mutações em *BRCA 1 e 2*. Mais recentemente, análises genéticas permitiram a classificação dos CSAG em quatro subtipos baseados na expressão gênica: mesenquimais, imunorreativos, proliferativos e diferenciados, sendo a sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD) melhores nos imunorreativos e piores nos mesenquimais.[18,19]

Os tumores de Brenner (TB) são pouco comuns, correspondendo a cerca de 1% a 2% do total de neoplasias ovarianas. Os TB são classificados em benignos, borderline e malignos. Os TB malignos (5% dos casos de TB) são patologicamente semelhantes a neoplasias uroteliais com a presença de invasão estromal. Tipicamente, são positivos para WT1, p53, p16 e para receptores de estrogênio, possuindo SG e SLD semelhantes aos CSAG.[20,21]

Cerca de 10% dos tumores ovarianos são não epiteliais, surgindo de células específicas dos ovários (células germinativas, células granulosas, células da teca, células estromais, entre outras). Os cânceres ovarianos dessa natureza mais comuns são os tumores malignos de células germinativas, representando cerca de 5% dos cânceres ovarianos e 80% das neoplasias malignas ovarianas em pré-adolescentes, e os tumores dos cordões sexuais/estroma, que representam entre 3% e 5% das malignidades ovarianas, sendo os cânceres ovarianos mais associados a manifestações endócrinas. Os tumores de células germinativas ocorrem sobretudo antes dos

30 anos de idade e em torno de 80% são diagnosticados em estádios iniciais. As chances de cura são altas e, em casos com comprometimento ovariano unilateral, a salpingooforectomia é o tratamento mais realizado, preservando a fertilidade.[22]

6. TRATAMENTO E SEGUIMENTO

O tratamento clássico do câncer ovariano é realizado com cirurgia seguida de quimioterapia com uma ou mais drogas citotóxicas baseadas em platina nos casos com doença disseminada além dos ovários. A natureza do procedimento cirúrgico a ser realizado depende da extensão da doença na cavidade peritoneal. A principal via de disseminação do câncer de ovário é por via linfática e peritoneal. Contudo, aproximadamente, 15%-22% das mulheres com cânceres ovarianos em estágios iniciais apresentam metástases linfonodais. Portanto, faz parte do estadiamento cirúrgico dos casos iniciais dos tumores epiteliais de ovário a realização de linfadenectomia pélvica e paraórtica, além de epliplectomia. Todas as áreas com suspeita de doença devem ser biopsiadas, além de coleta de líquido ascítico para citologia ou realização de lavado peritoneal com esse propósito.[23-26]

Para as pacientes com tumores localizados em um ovário e com prole não definida, pode ser realizada a preservação da fertilidade através da salpingooforectomia unilateral.[23,24] No geral, após definição da prole, está indicada a realização de histerectomia e salpingooforectomia.

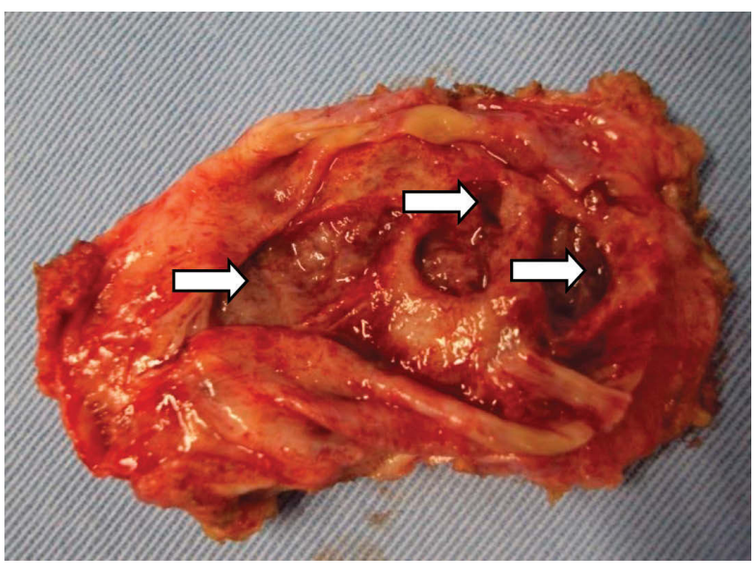


Figura 1. Carcinoma epitelial de ovário em estágio inicial. Notar projeções papilares (setas no interior da lesão).

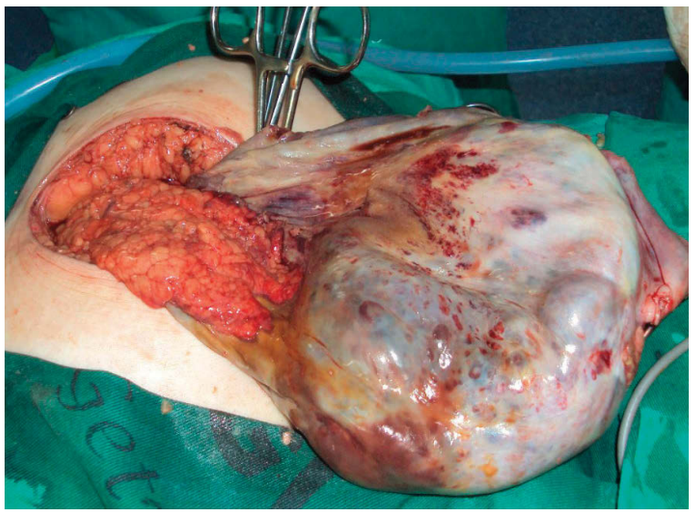


Figura 2. Carcinoma epitelial de ovário de alto grau com carcinomatose e tumor já rompido antes da cirurgia.

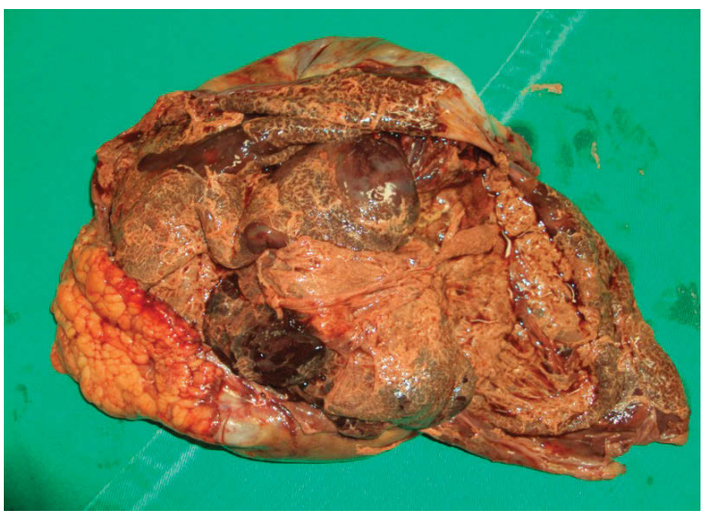


Figura 3. Peça aberta do caso anterior.

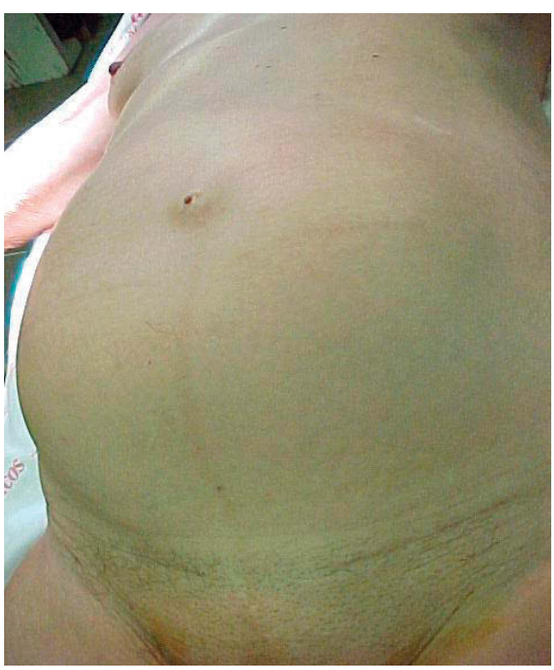


Figura 4. Paciente com tumor de ovário avançado com aumento do volume abdominal.

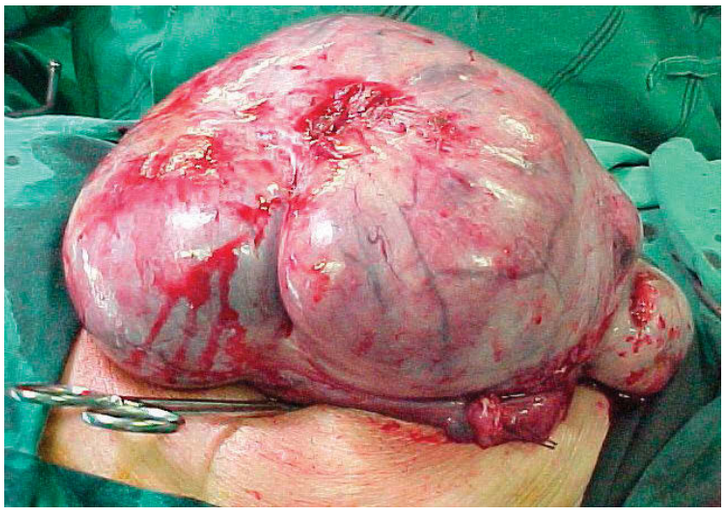


Figura 5. Tumor epitelial de ovário avançado do caso anterior.

Nos casos avançados, o objetivo é a realização de ressecção de todos os implantes peritoneais, fato que está associado à melhor sobrevida. O objetivo do cirurgião é não deixar nenhum implante visível macroscopicamente. As cirurgias, nesses casos, podem ser classificadas como primárias (quando realizadas pela primeira vez) ou como secundárias (citorreduções realizadas após quimioterapia). Pode-se realizar também laparotomia de *second-look* para remover possível doença macroscópica não visualizada pelos exames de imagem após a quimioterapia, no entanto esse procedimento não tem sido realizado pela maioria dos serviços oncológicos, pois não tem apresentado melhora na sobrevida das pacientes.[23-26]

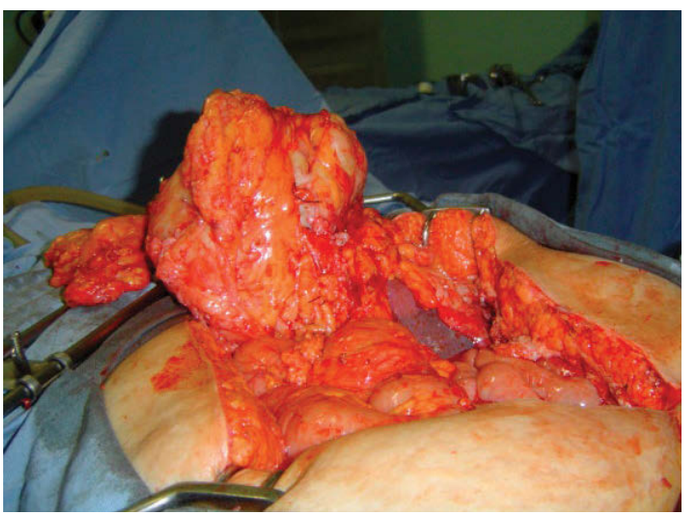


Figura 6. Câncer avançado de ovário (EC III) realizado citorredução completa RO após quimioterapia. Paciente está viva sem a doença, 14 anos após a cirurgia.

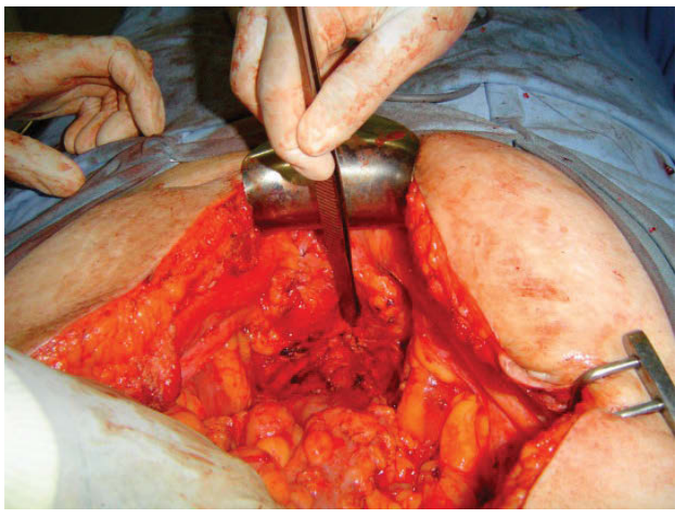


Figura 7. Caso anterior: peça com retirada do útero e linfonodectomia pélvica e ressecção de todos os implantes.

Figura 8. Caso anterior: produto da histerectomia total e peritôneo pélvico.

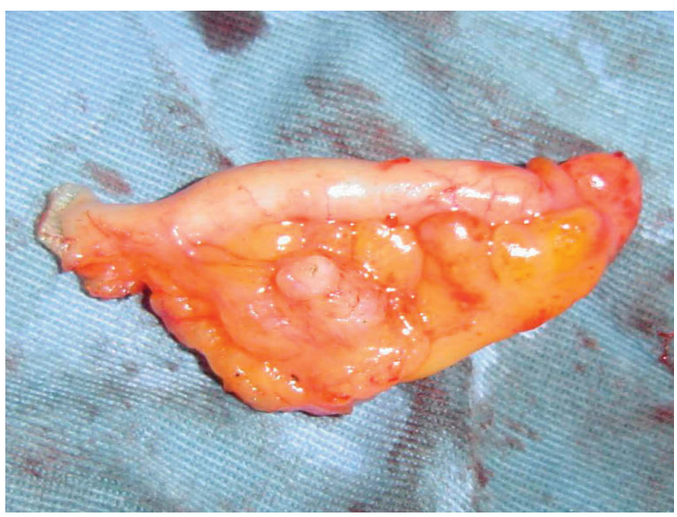
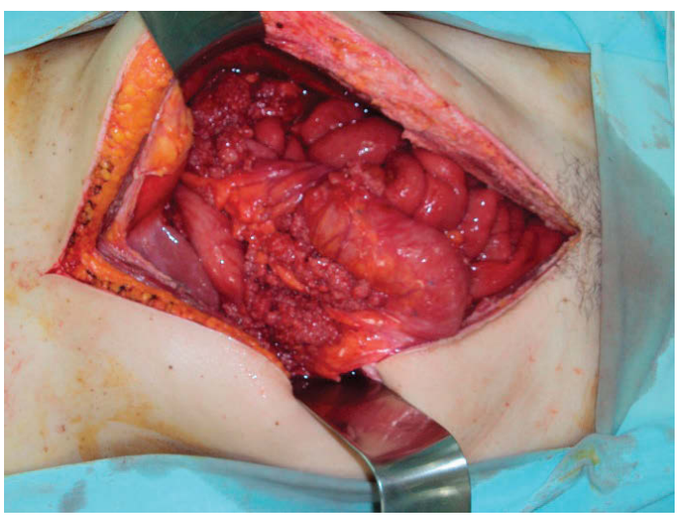


Figura 9. Caso anterior (notar implantes no meso do apêndice vermiforme).

Figura 10. Caso anterior - Produto de esplenectomia, pancreatectomia caudal e epiplectomia.

Outra estratégia é a realização de quimioterapia intraperitoneal pós-operatória baseada em platina; entretanto a obstrução dos cateteres é um fator limitante, e poucos serviços utilizam essa estratégia, embora estudos randomizados tenham mostrado melhoria da sobrevida.

A quimioterapia hipertérmica intraperitoneal após uma citorredução ótima tem sido realizada por muitos serviços, seja no tratamento primário do câncer de ovário ou nos casos de recidiva. No entanto essa conduta ainda é controversa, e não existem evidências com base em estudos randomizados de uma melhoria na sobrevida.[23-26]



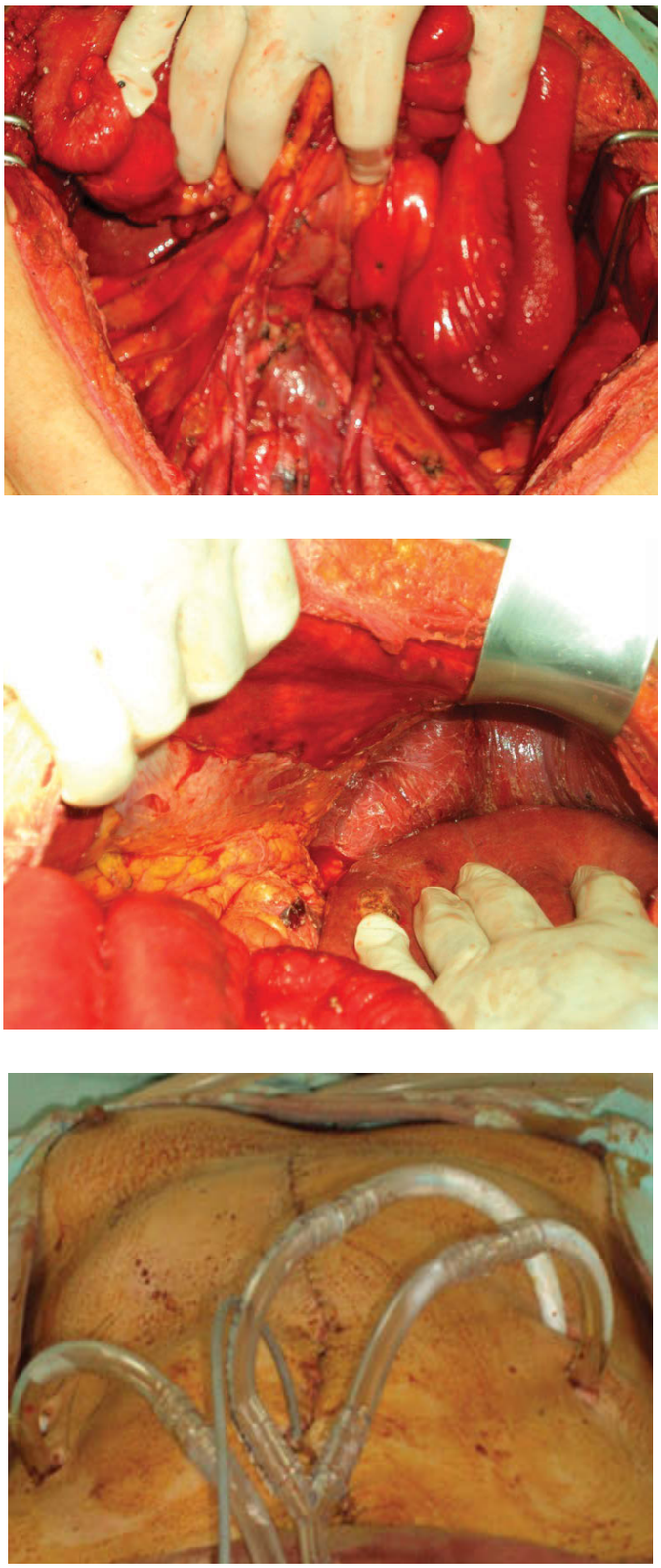
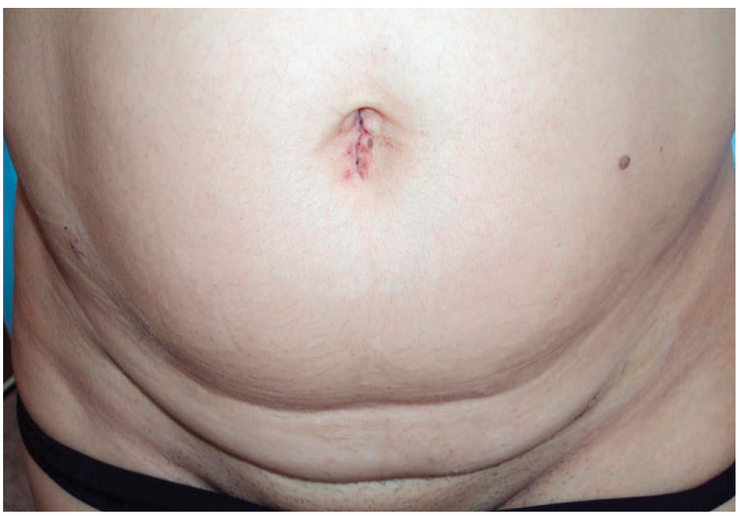


Figura 11. Tumor de ovário recidivado após quimioterapia em que foi realizado citorredução completa e quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (paciente está viva 9 anos após a realização do procedimento).

Em casos selecionados e com equipe com expertise em cirurgia oncológica laparoscópica e robótica, o câncer de ovário pode ser tratado por essas modalidades, embora não existam estudos randomizados em longo prazo para determinar a segurança oncológica dessas abordagens.[2]



Resultado cosmético após tratamento de câncer de ovário inicial por laparoscopia. Realizado em casos selecionados e equipe com expertise.

As pacientes com câncer de ovário avançado devem receber atenção no período pré-operatório, seguindo as diretrizes do projeto ACERTO, descrito em outro capítulo deste livro. Um preparo nutricional adequado, analgesia pós-operatória adequada e tromboprofilaxia com heparina de baixo peso molecular são cruciais para diminuir as taxas de complicações. Pacientes pré-menopausa devem ser alertadas sobre a menopausa precoce induzida pela remoção de ambos os ovários, bem como devem ser adotadas medidas de suporte. Em pacientes tratadas para câncer ovariano, no geral, a terapia de reposição hormonal não é contraindicada.[28]

Mais recentemente, também têm sido incorporadas novas estratégias no intuito de melhorar os resultados no tratamento do câncer ovariano (tabela 5).[24]

Tabela 5. Novas estratégias (câncer de ovário e tubas uterinas).

Estratégia	Exemplos
Terapias-alvo molecular	• CSAG (quimioterapia e inibidores de PARP). • CSBG (inibidores de MEK e inibidores da aromatase).
Novos agentes	• Drogas com ação no DNA (danos e/ou inibição do reparo): prexasertib, adavosertib e inibidores ATR.
Novas combinações de agentes com ação no microambiente em torno do tumor	• Adição de agentes antiangiogênicos (bevacizumab e cediranib), quimioterapia, terapias-alvo e imunoterapia.
Melhoramento do tratamento complementar	• Anticorpos direcionados e radioterapia.

Fonte: Lee et al.[24]

Após o tratamento, pacientes que tiveram câncer ovariano com resposta completa devem fazer seguimento periódico a cada 3-6 meses por 5 anos com orientação à paciente quanto aos sintomas de recidivas e realização de exame físico da pelve. Outras estratégias de seguimento, como exames de imagem e dosagem de CA-125 e de outros marcadores tumorais não devem ser realizados, pois não existem evidências de que melhore a sobrevida nessas pacientes.[29]

7. PREVENÇÃO E RASTREAMENTO

Como foi visto anteriormente, a prevenção e o rastreamento são os grandes focos da pesquisa em câncer ovariano atualmente, haja vista a grande agressividade desses tumores e o seu caráter silencioso. Além disso, as pacientes se beneficiam bastante do tratamento em estádios iniciais (FIGO I ou II), sendo o prognóstico bem reservado em casos nos quais já há maior disseminação na cavidade pélvica ou sistêmica com recidiva da doença em cerca de 50% das pacientes, que terminam evoluindo para o óbito.[3]

A prevenção em câncer ovariano consiste em estratégias redutoras de risco, que devem ser consideradas sobretudo em mulheres de alto ou moderado risco para o desenvolvimento de câncer de ovário e tubas uterinas. A salpingooforectomia bilateral redutora de risco deve ser considerada em todas as mulheres com mutações patogênicas em *BRCA 1 e 2*, pois proporciona uma redução do risco de desenvolver câncer ovariano de cerca de 80% com redução de 70% da mortalidade em geral nessas mulheres. Em pacientes com mutações patogênicas no gene *BRCA1*, o procedimento deve ser realizado preferencialmente na faixa etária entre 35 e 40 anos, pois o risco de desenvolver câncer de ovário e tubas uterinas nessas mulheres é de apenas 2% após os 40 anos. Em pacientes com mutação patogênica de *BRCA2*, pode-se realizar o procedimento até

os 45 anos, visto que o risco acumulado de desenvolver câncer ovariano nessas mulheres até os 50 anos é entre 0%-1%.[30]

Devido à morbimortalidade relacionada à menopausa precoce, essas pacientes devem fazer uso de hormonioterapia até o momento da menopausa natural (por volta dos 51 anos de idade). Em pacientes com síndrome de Lynch, a histerectomia deve ser realizada devido ao maior risco de câncer no endométrio. Entre 75% e 85% dos cânceres ovarianos, ocorrem em pacientes de baixo risco (população geral), sendo possível discutir salpingectomia bilateral nessas mulheres quando submetidas à cirurgia abdominal. Em pacientes com mutação patogênica em *BRCA1 e 2*, pode ser considerado o uso de anticoncepcionais orais na prevenção do câncer ovariano. Em pacientes com síndrome de Lynch, é recomendada a prescrição de aspirina (100, 300 ou 600 mg/dia), o que também é associado à prevenção do câncer ovariano nessas mulheres.[30]

As principais modalidades de rastreamento do câncer ovariano até o momento ainda são a dosagem dos níveis séricos de CA-125 e a UST. Apesar disso, a literatura ainda não mostra redução significativa da mortalidade em mulheres submetidas ao rastreamento com CA-125 e UST, não devendo ser realizado na população geral. Também já se discute hoje a possibilidade de realização de uma terceira modalidade de rastreamento (RM e/ou PET-TC) em pacientes com CA-125 sérico positivo e UST negativa, porém esse conhecimento está em construção e também não deve ser realizado para população geral assintomática.[31,32]

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda que o câncer ovariano seja pouco comum em mulheres na população geral, essas neoplasias costumam ser bastante agressivas e são associadas a uma alta taxa de mortalidade, representando uma importante causa de morte entre as mulheres. Ademais, o câncer em ovário e tubas uterinas costuma ser uma doença silenciosa e que apresenta sintomas poucos específicos apenas em estágios mais avançados da doença (muitas vezes já com grande comprometimento da cavidade pélvica ou sistêmico e com prognóstico reservado). Ainda também não se tem uma estratégia de rastreamento estabelecida com base em evidências científicas.

Dessa forma, os profissionais de saúde em geral devem estar atentos a sintomas abdominais, gastrointestinais, urinários e relacionados à cavidade pélvica, bem como a quadros álgicos e a sintomas constitucionais, sobretudo em mulheres pós-menopausa com casos de câncer ovariano e/ou de mama na família. Além do mais, é bastante importante a testagem genética, principalmente em famílias com casos de câncer de mama e de ovário, o que, infelizmente, ainda é pouco acessível em países menos desenvolvidos, como o Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(4):284-96.

2. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. Int J Womens Health. 2019;11:287-99.

3. Elias KM, Guo J, Bast Jr RC. Early Detection of Ovarian Cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(6):903-14.

4. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. Semin Oncol Nurs. 2019;35(2):151-6.

5. Coleman RL, Liu J, Matsuo K, Thaker PH, Westin SN, Sood AK. Carcinoma of the Ovaries and Fallopian Tubes. In: Niederhuber JE,Kastan MB, Tepper JE, Armitage JO, Doroshow JH. Abeloff's Clinical Oncology. 6ª Edição. Amsterdã: Elsevier; 2020. p. 1525-43.

6. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2:59-78.

7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

8. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. Cancer Biol Med. 2017;14(1):9-32.

9. International Agency for Research on Cancer [homepage na internet]. Cancer Today: maps [acesso em 17 mai 2021]. Disponível em: http://gco.iarc.fr/today

10. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society; 2021.

11. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ); 2019.

12. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. Eur J Cancer Prev. 2017;26(1):55-62.

13. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(6):943-64.

14. American Cancer Society [homepage na internet]. Signs and Symptoms of Ovarian Cancer[acesso em 17 mai 2021]. Disponível em: http://cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html

15. Justa RF, Mello RA. Ovarian Cancer. In:Mello RA, Mountzios G, Tavares AA.International Manual of Oncology Practice. 2ª Edição. Berlim: Springer; 2019. p. 471-90.

16. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. BMJ. 2010;341:c6839.

17. American Cancer Society [homepage na internet]. Ovarian Cancer Stages [acesso em 17 mai 2021]. Disponível em: https://cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html

18. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Subtypes of Ovarian Cancer and Ovarian Cancer Screening. Diagnostics (Basel). 2017;7(1):12.

19. Kim J, Park EY, Kim O, Schilder JM, Coffey DM, Cho CH, et al. Cell Origins of High-Grade Serous Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2018;10(11):433.

20. Ramalingam P. Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. Oncology (Williston Park). 2016;30(2):166-76.

21. Lang SM, Mills AM, Cantrell LA. Malignant Brenner tumor of the ovary: Review and case report. Gynecol Oncol Rep. 2017;22:26-31.

22. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv1-iv18.

23. Rooth C. Ovarian cancer: risk factors, treatment and management. Br J Nurs. 2013;22(17):S23-30.

24. Lee JM, Minasian L, Kohn EC. New strategies in ovarian cancer treatment. Cancer. 2019;125 Suppl 24(Suppl 24):4623-9.

25. Cianci S, Riemma G, Ronsini C, De Franciscis P, Torella M, Schiattarella A, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer recurrence: systematic review and meta-analysis. Gland Surg. 2020;9(4):1140-8.

26. Bouchard-Fortier G, Cusimano MC, Fazelzad R, Sajewycz K, Lu K, Espin-Garcia O, et al. Oncologic outcomes and morbidity following heated intraperitoneal chemotherapy at cytoreductive surgery for primary epithelial ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2020;158(1):218-28.

27. Cardenas-Goicoechea J, Wang Y, McGorray S, Saleem MD, Mamani SLC, Pomputius AF, et al. J Robot Surg. 2019;13(1):23-33.

28. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. Pathol Oncol Res. 2020;26(1):63-78.

29. Esselen KM, Cronin AM, Bixel K, Bookman MA, Burger RA, Cohn DE, et al. Use of CA-125 Tests and Computed Tomographic Scans for Surveillance in Ovarian Cancer. JAMA Oncol. 2016;2(11):1427-33.

30. Menon U, Karpinskyj C, Gentry-Maharaj A. Ovarian Cancer Prevention and Screening. Obstet Gynecol. 2018;131(5):909-27.

31. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;319(6):595-606.

32. Mathieu KB, Bedi DG, Thrower SL, Qayyum A, Bast Jr RC. Screening for ovarian cancer: imaging challenges and opportunities for improvement. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(3):293-303.

CAPÍTULO 33

DOENÇAS BENIGNAS DA MAMA

Maria Clara Amorim Silva
Erlan Clayton Xavier Cavalcante
Sabas Carlos Vieira

INTRODUÇÃO

As doenças benignas da mama são muito frequentes e podem ser consideradas as principais causas de procura aos consultórios de mastologistas. A mastalgia é de longe o sintoma que mais leva as pacientes a procurarem o médico pelo medo de associação desse sintoma com o câncer de mama. Além disso, os nódulos mamários palpáveis também são comuns, embora a maioria seja de caráter benigno. Esses últimos costumam cursar com grande apreensão da paciente em relação ao temor do diagnóstico de uma neoplasia maligna da mama.[1]

Neste capítulo, apresentamos algumas das principais doenças benignas da mama de interesse especial para o ginecologista e médicos em geral.

NÓDULOS MAMÁRIOS

Os nódulos mamários podem ser palpáveis ou assintomáticos. Diante do último caso, o diagnóstico é realizado por meio de exames de imagem rotineiros em cenários de rastreamento do câncer de mama, como a ultrassonografia e a mamografia, por exemplo.[2]

Já quando o nódulo é palpável, e a paciente procura o serviço médico, o profissional geralmente lança mão de alguns questionamentos que são fundamentais para formular sua hipótese diagnóstica. A evolução do nódulo em relação ao tamanho e ao tempo bem como a idade da paciente são cruciais para tomada de decisão. Nódulos mamários em pacientes com menos de 35 anos de idade, na maioria dos casos, são benignos, e, caso exista história de estabilidade por mais de 2 anos, a chance de neoplasia maligna é ainda mais remota.[1,2]

Durante a realização do exame físico, caso se encontre um nódulo com as características de fibroelasticidade, contornos bem definidos e mobilidade, há compatibilidade com nódulo

benigno. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com cistos mamários. O exame que pode auxiliar nessa dúvida é a ultrassonografia mamária. Nos cistos, será vista uma imagem anecoica, com paredes finas e reforço acústico posterior, enquanto nos nódulos, a imagem será hipoecoica, isoecoica ou hiperecoica, com ou sem artefatos acústicos posteriores.[3]

Se o nódulo for sólido com todas as características benignas na US (BI-RADS 3), recomendar repetir US de 6/6 meses por 2 anos, se não houver alteração nesse período, a US poderá deixar de ser realizada, pois trata-se de uma lesão que deve ser reclassificada para benigna (BI-RADS 2). A paciente deverá ser orientada a retornar para reavaliação, caso observe crescimento do nódulo. É importante destacar que, para pacientes com mais de 40 anos, impõe-se a realização de mamografia para avaliação completa e definição de conduta.[2,4]

Já em casos de nódulos de crescimento rápido que, ao exame físico, apresentam-se endurecidos, de limites imprecisos, com retração do complexo papilo-areolar, edema da pele e/ou nódulos axilares suspeitos de comprometimento neoplásico, a conduta adequada seria encaminhar rapidamente essa paciente para serviços terciários para definição de diagnóstico e início da terapêutica adequada, pois o retardo em se iniciar o tratamento impacta na sobrevida de paciente com carcinoma de mama.[5]

Os principais tipos de nódulos benignos da mama são: fibroadenoma, lipoma, hamartoma, papiloma e tumor filoide benigno.[4]

Acerca dos exames complementares, os principais achados suspeitos para câncer de mama no US são nódulos hipoecoicos, irregulares, sombra acústica posterior, verticalizado, presença de calcificações de permeio e aumento da vascularização ao Doppler. Já os achados compatíveis com benignidade no US são nódulo hipoecoico, contornos definidos, maior eixo horizontal que o vertical e sem fluxo ao Doppler.[5]

Em casos de nódulos não palpáveis, a conduta deve ser baseada no BI-RADS. Para nódulos BI-RADS 3, fazer controle a cada seis meses por 2 anos, uma vez estabilizada a lesão reclassificar para BI-RADS 2 e rastrear de acordo com a idade. Lembrando que não há necessidade de se realizar US depois do nódulo impalpável ser reclassificado para BI-RADS 2. Para nódulos suspeitos (BI-RADS 4 e 5), referenciar imediatamente para serviços terciários para diagnóstico histológico e conduta apropriada.[2,5]

NOTA: pacientes com menos de 40 anos de idade, assintomáticas e com exame físico normal, sem história pessoal ou familiar de câncer de mama em parente de primeiro grau, não há indicação de US de mamas de rotina. A realização de US leva a achados falsos-positivos, à ansiedade e ao aumento de custo da assistência.[5]

FIBROADENOMA

Epidemiologia

O fibroadenoma é o tumor sólido mais frequente na mama feminina, estimando-se que cerca de 10% das mulheres serão acometidas em algum momento da vida. O pico de incidência ocorre entre os 20-30 anos de idade. Quanto à incidência por etnia, nas pacientes caucasianas

ocorre em torno dos 20 anos, enquanto nas africanas, americanas e hispânicas ocorre com mais frequência no período da adolescência. [4,6]

Quadro clínico

A principal apresentação é um nódulo de consistência fibroelástica, móvel, limites definidos e geralmente com diâmetro de 2 cm - 3 cm , mas pode atingir dimensões maiores como 10 cm. Ocorre mais frequentemente no quadrante superior externo, e cerca de 70% dos casos são únicos. No período da gravidez, geralmente, aumentam de tamanho e na menopausa regridem, podendo até calcificar (calcificação "em pipoca" vista na mamografia). Também não são dolorosos e têm crescimento lento.[4]

Tipos de fibroadenoma

FA simples

É o tipo mais comum de FA, representando 70%-90% dos casos.[7]

FA juvenil

Representa 7%-8% dos FA. Ocorre predominantemente em adolescentes afro-americanas e geralmente tem um crescimento rápido e bilateral associado com ulceração da pele e com aumento da circulação venosa.[7]

FA multicêntrico

Representa 10%-25% dos FA. Geralmente são 3 a 4 FA, mas podem ocorrer com 10 ou mais, embora seja incomum essa situação.[7]

Os fibroadenomas complexos (contém cistos, adenose esclerosante, calcificações epiteliais ou alterações papilares apócrinas) aumentam o risco de câncer de mama em cerca de 3 vezes, e quando existe história familiar, o risco aumenta 4 vezes.

História natural

É muito variada e difere entre os indivíduos. Podem apresentar crescimento rápido, lento ou ficar estáveis por toda a vida. Na menopausa, diminuem de tamanho, resultando em calcificação e hialinização. Estudos demonstram que, na população adolescente, ocorre regressão em 10%-40% dos FA.[8]

Etiologia

A origem do fibroadenoma não é totalmente compreendida, a hipótese principal consiste em uma proliferação epitelial e estromal na unidade terminal ducto-lobular. Várias evidências também apontam para o papel da influência dos níveis de estrogênios no processo. O uso de ACO e múltiplas gravidezes têm sido associados a menores riscos de FA. A relação com câncer é muito raro (0,002% a 0,125%), e geralmente o diagnóstico ocorre incidentalmente no exame do espécime cirúrgico.[9]

Diagnóstico

É feito baseado na história clínica, exame físico e ultrassonografia. Tipicamente os fibroadenomas sem queixas álgicas são classificados como lesão BI-RADS 3, e o acompanhamento recomendado ocorre a cada 6 meses. Atenção especial deve ser dada a pacientes com mais de 40 anos de idade que apresentam massas sólidas classificadas como BI-RADS 3. Nesse cenário, uma avaliação especializada deve ser realizada para decidir, ou não, sobre a necessidade de estudo histopatológico da lesão.[8,9]

Tratamento

Para os casos assintomáticos, deve-se realizar somente acompanhamento, e após dois anos, se o FA permanecer estável, a lesão deverá ser reclassificada para BI-RADS 2, e o rastreamento habitual recomendado a partir de então. Em outros casos, com dor restrita ao local do fibroadenoma ou tumores grandes que causam deformação da mama, a excisão cirúrgica é a principal abordagem. Procedimentos menos invasivos, como crioablação, ablação com radiofrequência, mamotomia, HIFU, entre outras, podem ser realizados. Todavia ainda estão poucos disponíveis na maioria dos serviços.[10]

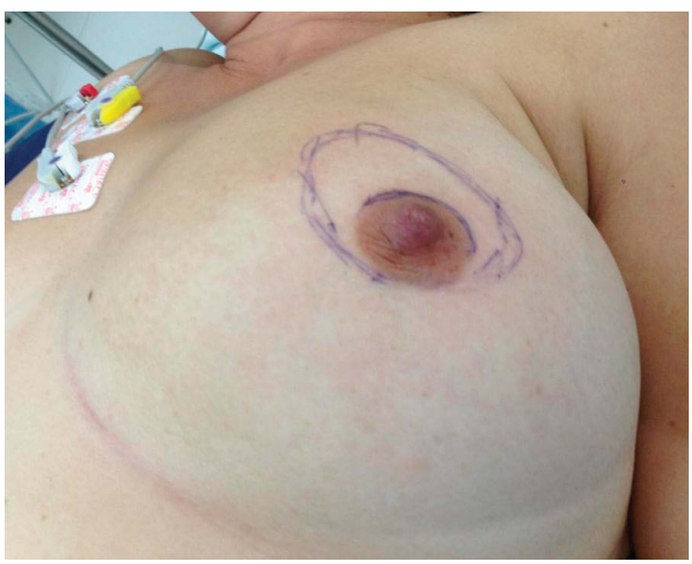


Figura 1. Fibroadenoma palpável e sintomático.

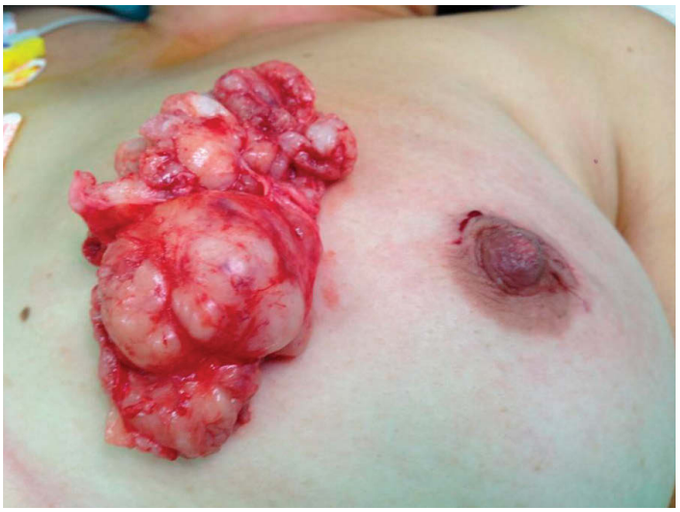


Figura 2. Ressecção do fibroadenoma foto da anterior, notar lobulações. Mesmo fibroadenomas grandes podem ser ressecados por incisão periareolar, como nesse caso.

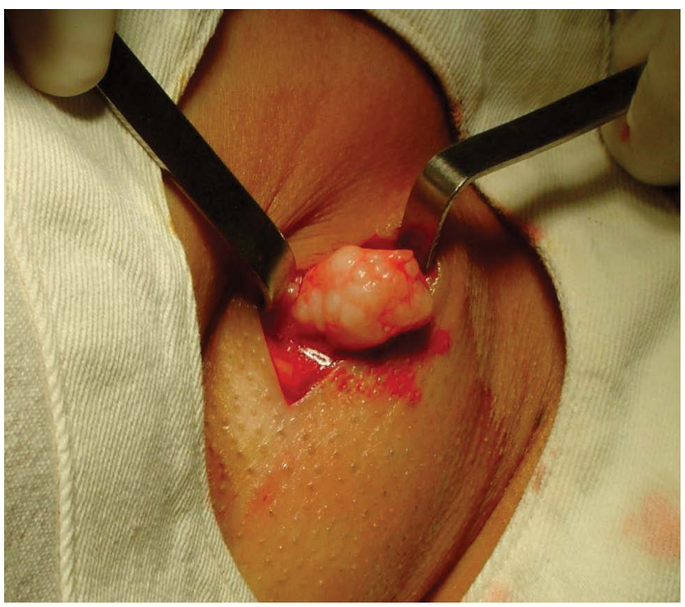


Figura 3. Fibroadenoma localizado na axila, condição rara. Ressecado, pois a paciente apresentava dor.

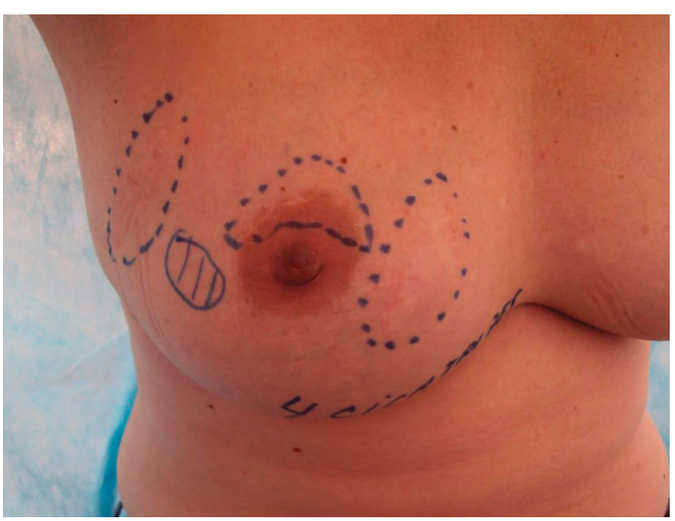


Figura 4. Paciente com 4 cicatrizes na mama após ressecção de fibroadenomas. Deve-se ter bom senso para evitar cirurgias desnecessárias repetidas, sobretudo em pacientes com múltiplos fibroadenomas.

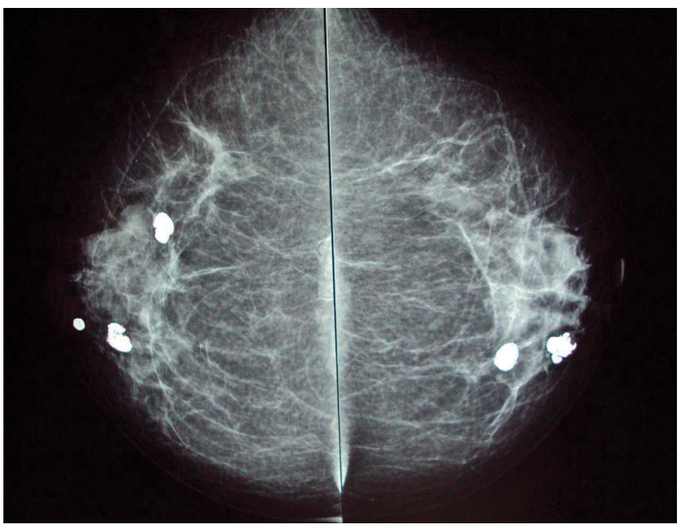


Figura 5. Imagem típica em "pipoca" de fibroadenomas calcificados.

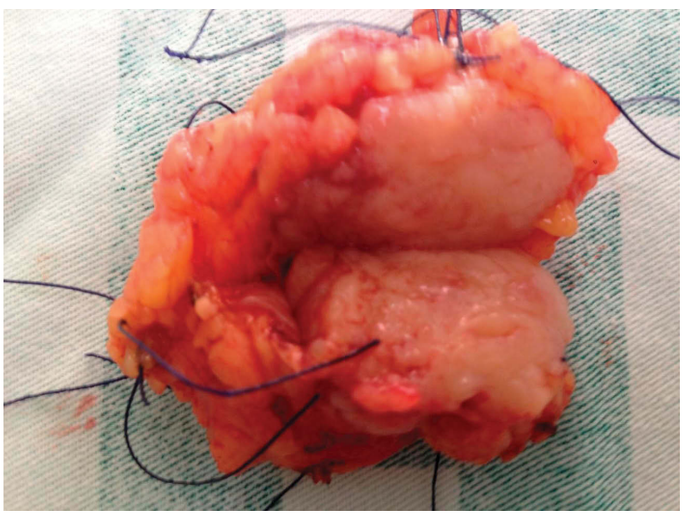


Figura 6. Nesse caso, foi identificado um carcinoma *in situ* dentro de um fibroadenoma. As margens foram livres, e a paciente est*á* viva sem evidência de doença 6 anos após a cirurgia. Não recebeu radioterapia adjuvante. A biópsia prévia *à* cirurgia foi inconclusiva.

TUMOR FILOIDE BENIGNO

Os tumores filoides da mama (TF) são neoplasias fibroepiteliais raras e representam cerca de 0,3%-1% de todos os tumores da mama. São identificados com base em uma combinação de fatores histológicos, uma vez que características moleculares ainda permanecem desconhecidas. A Organização Mundial da Saúde propôs uma classificação que os subdividem em borderline, benignos e malignos. Em relação à morfologia, o diagnóstico pode ser desafiador quanto à semelhança com os fibroadenomas (FA), que são o principal diagnóstico diferencial.[11]

A maioria dos tumores filoides (TF) são benignos e contam com uma taxa de recorrência de 17%, em comparação com 27% de recorrências para os tumores malignos. As mais recentes atualizações em sequenciamento genético apontam que mutações somáticas no gene MDM12 tem ligação com a origem comum tanto do fibroadenoma quanto do TF.[11]

Os tumores filoides benignos representam cerca de 60% a 75% dos TF, esses tumores são caracterizados por celularidade estromal moderada (uma característica comum com os FA) e atipia nuclear moderada. Mitoses são raras e, quando em número de 3 a 10 por campo (por 10 HPF), podem sinalizar TF e ajudar no diagnóstico. É importante fazer a distinção correta do TF e fibroadenoma porque o prognóstico e o tratamento são diferentes. Para tal, a apresentação em folha (leaflike) é típica do TF (especialmente quando bem representada e difusa) e, quando encontrada no FA, não é bem desenvolvida e tem localização focal.[11]

Devido a inconsistências com relação ao estroma epitelial como marcador do TF na biópsia, muitos estudos chegaram ao fator de condensação subepitelial como o mais frequente achado.[11]

A excisão com margens de 1 cm é adequada para diminuir risco de recorrência. O acompanhamento após a cirurgia deve ser realizado anualmente com ultrassonografia e mamografia (para maiores de 40 anos).

Já para os casos de TF benignos, borderline e margens positivas, pode ser feito acompanhamento com exame clínico, US e mamografia a cada 6 meses ou uma re-excisão para ampliação de margens.[12]

Figura 7. Reconstrução mamária com TRAM após mastectomia por tumor filoide borderline que acometia toda a mama.

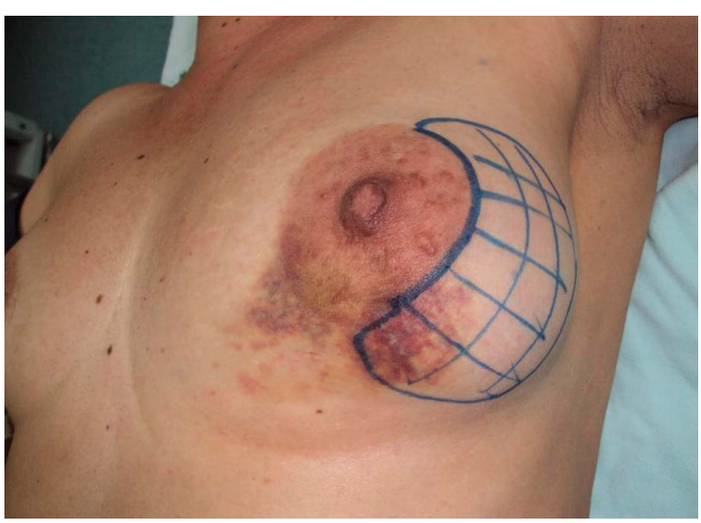


Figura 8. Tumor filoide benigno.

Figura 9. Ressecção do tumor filoide da figura anterior, as margens foram negativas no exame histopatológico final.

Figura 10. Tumor filoide maligno.

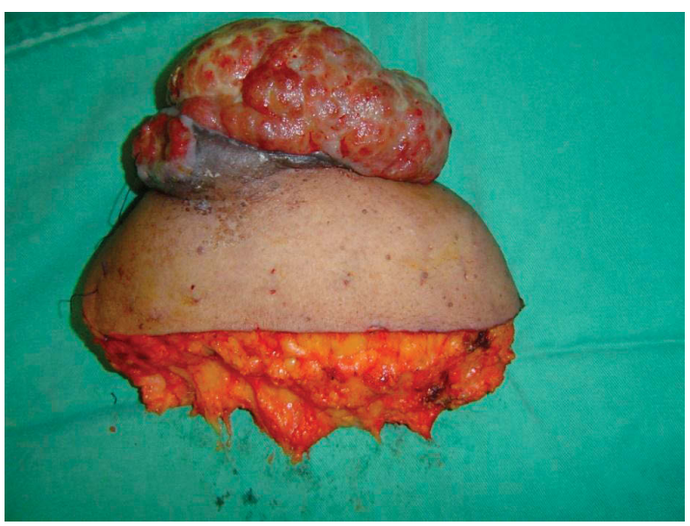


Figura 11. Produto de mastectomia sem esvaziamento axilar do caso anterior, tumor filoide maligno. A metástase axilar é rara em tumor filoide, e o esvaziamento axilar só é realizado quando existe metástase linfonodal axilar.

LIPOMA

O lipoma é uma das neoplasias benignas mais comuns, é derivado do tecido gorduroso e representa cerca de 16% da população dos tumores mesenquimais. A faixa de idade dos pacientes mais acometidos está entre 40-60 anos. O crescimento dessas massas é lento e não doloroso, além de não comprometer a qualidade de vida do paciente, afora queixas estéticas ou nos lipomas gigantes. Os achados do exame físico são de uma massa localizada sob a pele, bem circunscrita, móvel, amolecida e encapsulada.[13]

Quanto ao peso, a maioria se restringe a alguns gramas, ou seja, são pequenos. Podem acometer qualquer parte do corpo, mas cerca de 20% se localizam na parede do tórax. Ademais, quando encontrados na mama, o diagnóstico pode se tornar desafiador em virtude da quantidade elevada de tecido adiposo que normalmente faz parte de sua constituição.[13]

O diagnóstico ultrassonográfico é fácil. A lesão é hiperecoica, contornos definidos, sem artefatos acústicos posteriores e sem fluxo ao Doppler.

Nos casos assintomáticos, nenhum tratamento é necessário. Em lipomas grandes que causam desconforto estético, a ressecção cirúrgica está indicada.

Figura 12. Lipoma na mama, embora a lesão tivesse mais de 5 cm, a paciente era assintomática. Não foi realizada nenhuma intervenção.

CISTOS MAMÁRIOS

Os cistos mamários são uma situação clínica frequente. Praticamente todas as mulheres terão cistos mamários em algum momento da sua vida, o que não aumenta o risco de desenvolverem câncer de mama. Os principais sintomas são desconforto e dor quando esses cistos atingem dimensões maiores, geralmente a partir de 2 cm.[14]

A ultrassonografia estabelece o diagnóstico de forma fácil e deve ser solicitada quando disponível. Na ausência de US disponível, poderá ser realizada uma punção com agulha fina que estabelecerá o diagnóstico diferencial com nódulo sólido.[14] Essa estratégia pode ser adotada na estratégia de saúde pública, diminuindo a demanda por ultrassonografia. É um procedimento simples, com pouco desconforto e pode aliviar rapidamente os sintomas e a angústia em relação ao possível diagnóstico de câncer.

Os cistos simples não necessitam de nenhum tratamento se assintomáticos. A paciente deve ser informada que a dor não tem relação com câncer. Pode ser utilizado anti-inflamatório por curto período se não houver contraindicação. Compressas geladas também podem ajudar. Para aquelas que apresentam cistos grandes e sintomáticos (3 ou mais cm de diâmetro), a punção aspirativa com agulha fina deve ser realizada, nesses casos, não há necessidade de envio do líquido aspirado para exame citológico. Para os cistos com conteúdo sólido (BI-RADS 4 se impõe o diagnóstico histológico), a paciente deve ser encaminhada para um serviço terciário.[14]

Nos cistos que apresentam parede espessa (maior ou igual a 0,5 mm), septações espessas (maior ou igual a 0,5mm), lesão sólida intracística e aumento de vascularização ao Doppler, devem ser consideradas BI-RADS 4 e uma biópsia deve ser realizada.

Figura 13. Grande cisto mamário com conteúdo sólido intracístico. A biópsia do conteúdo sólido não conseguiu fechar o diagnóstico e foi indicada a ressecção.

Figura 14. Resecção do cisto do caso anterior

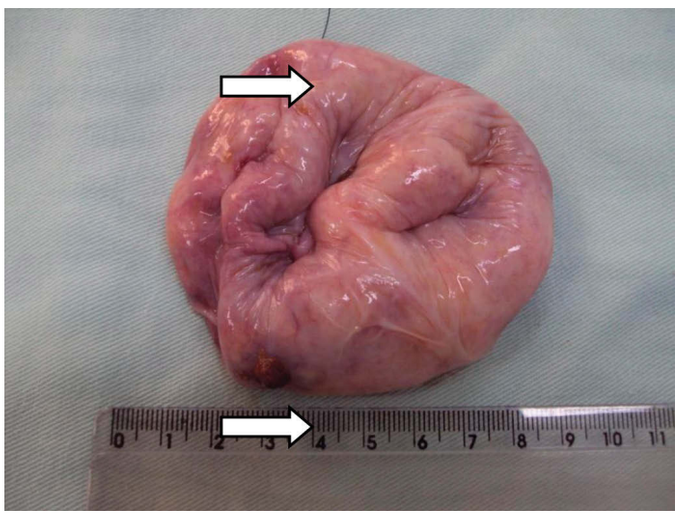


Figura 15. Espécime cirúrgico do caso anterior. No histopatológico, as lesões sólidas eram papilomas intracísticos.

Figura 16. Cisto infectado na mama, realizado punção e antibiótico com resolução do caso.

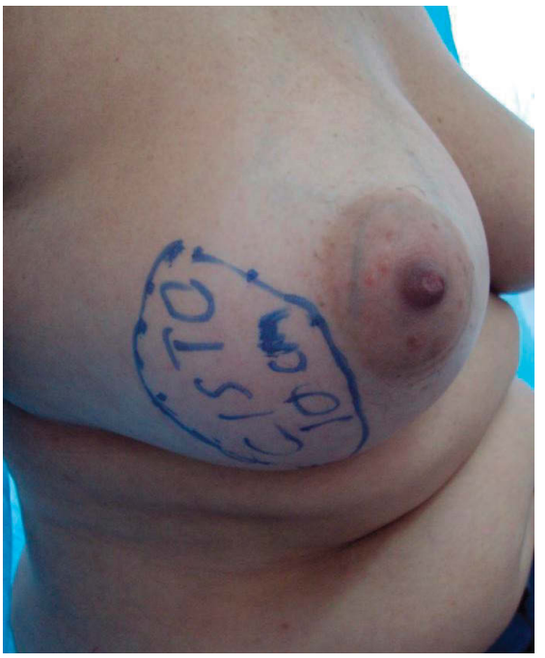


Figura 17. Cisto de 10 cm de diâmetro sintomático.

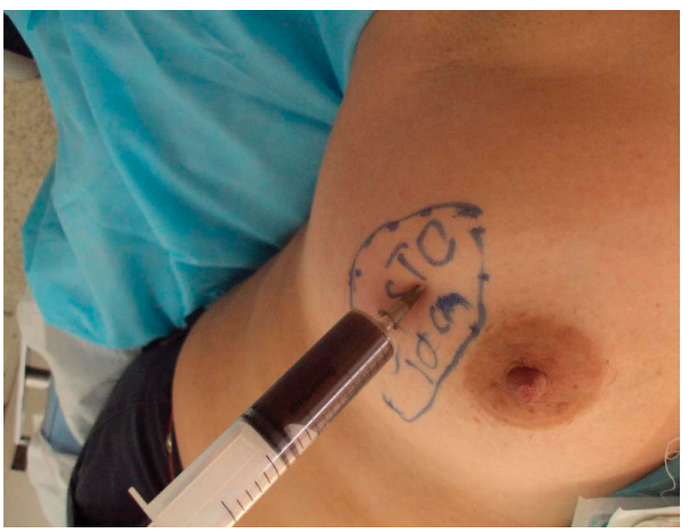


Figura 18. Punção esvaziadora do cisto simples do caso anterior. Com frequência esses cistos voltam a encher de líquido. Na menopausa, geralmente regridem. Não é necessário enviar o líquido para citologia oncótica.

Figua 19. Cisto oleoso após tratamento de câncer de mama e radioterapia. Condição mais frequente e não requer nenhuma intervenção. BI-RADS 2.

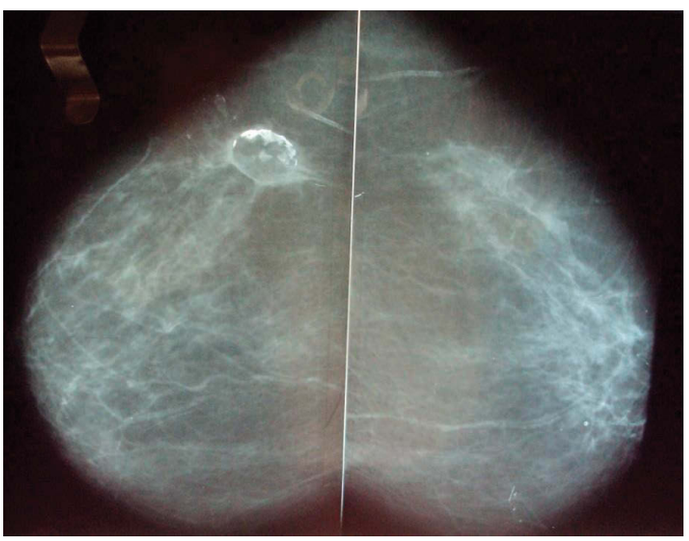


Figura 20. Imagem do caso anterior demonstrando o cisto oleoso.

MASTALGIA

O sintoma é bastante comum nas mulheres desde a menarca até a menopausa, sendo uma das principais causas de consulta ao mastologista. Estima-se que toda mulher, em alguma fase do ciclo menstrual, principalmente no período pré-menstrual, tenha algum grau de desconforto ou de dor nas mamas. Acomete pacientes jovens, principalmente dos 30 aos 50 anos de idade, e caracteriza-se por dor mamária associada a espessamento, principalmente durante a menstruação. Não é uma doença, mas um reflexo de atividade fisiológica dos hormônios sobre as mamas durante a idade fértil. A maioria dos casos de câncer de mama não está associada à dor nas mamas.[15]

Classificação das mastalgias

Mastalgia cíclica leve: dor ou desconforto nos três primeiros dias antes do período menstrual, que chega a acometer até 70% das mulheres. Com o aumento da idade, aumenta o número de mulheres que sofrem com o sintoma. Em mulheres com mastalgia leve, com menos de 35 anos de idade, o risco de ter uma mamografia solicitada desnecessariamente é de 3 a 4 vezes maior do que nas mulheres sem dor. Se o exame clínico das mamas é normal, não há indicação de exame complementar (mamografia ou ultrassonografia das mamas).[15]

Mastalgia cíclica moderada e severa: a dor mamária tem duração superior a uma semana, com intensidade importante a ponto de interferir nas atividades da paciente, justificando o uso de medicação.[15]

Mastalgia acíclica: dor mamária que não está relacionada ao ciclo menstrual, pode ser contínua ou ocasional. Mais frequentemente a alteração patológica encontrada na mama é a ectasia ductal, a adenose esclerosante e a necrose gordurosa. Costuma se localizar nos quadrantes superiores da mama e pode ser bilateral.[15]

Mastalgia não mamária: é a dor torácica referida sobre as mamas. Comumente é do tipo músculo-esquelética da parede costal, do dorso ou dos membros superiores que se irradia para a mama. A dor pode também ter origem visceral, como angina cardíaca e colelitíase.[15]

Tratamento

O tratamento da mastalgia inicia-se pela construção de uma relação de tranquilidade e confiança com a paciente, seguida pelo afastamento da possibilidade de existência de um câncer de mama. Muitas mulheres que procuram uma clínica de mastologia por dor nas mamas desejam saber se a sua dor é causada por câncer de mama. A maioria das pacientes fica tranquila após um bom exame físico e exames complementares normais, sendo que não há necessidade de receitar nenhuma medicação. Lembrando que, em pacientes abaixo de 40 anos de idade, com mastalgia típica e atípica e com exame físico normal das mamas, não há necessidade da realização de exames complementares.[15,16]

Quanto a substâncias, não existe nenhum estudo científico mostrando que vitamina E, óleo de prímula e ácidos graxos sejam melhores do que o placebo no controle da dor mamária, portanto essas medicações não devem ser prescritas. Podem inclusive levar a um alto custo financeiro para essas mulheres e suas famílias, sem benefício cientificamente comprovado.

No entanto recomendar atividade física é uma conduta que deve ser enfatizada, pois a liberação de endorfinas pode melhorar a mastalgia. O uso de compressa de gelo durante 10 minutos também pode melhorar a dor mamária. Nesses casos, recomenda-se colocar um tecido fino entre a bolsa de gelo e a mama, para evitar queimaduras.[15]

Por fim, para aquelas mulheres que apresentam dor intensa, o tamoxifeno 20 mg ou 10 mg/dia é uma boa opção e deve ser utilizado por um período curto de 3 a 6 meses. Essa medicação está associada a um aumento das ondas de calor e de secreção vaginal.[16]

Outras opções incluem diclofenaco em gel, vitex agnus-castus (disponível no Brasil na posologia de 40 mg/dia por 3 a 6 meses) e danazol.

MASTITE LACTACIONAL

A mastite é um processo inflamatório e infeccioso, caracterizado por dor e hiperemia na mama, associado à febre e a calafrios que ocorrem durante a lactação. O principal agente etiológico é o *S. aureus.*[17]

O tratamento inicial é clínico com o uso de analgésicos (paracetamol), anti-inflamatórios (ibuprofeno), esvaziamento da mama, compressas quentes e geladas antes e após a amamentação, respectivamente, e antibióticos. Quando ocorre a formação de abscesso, deve-se realizar drenagem por ultrassonografia ou cirúrgica para abscessos múltiplos. A principal conduta é a prevenção através da orientação das gestantes sobre como amamentar corretamente, nos exames pré-natais e logo após o parto, evitando-se o acúmulo de leite nas mamas e a mastite subsequente.[17]

Tabela 1. Antibióticos utilizados no tratamento da mastite.

Antibiótico	Dose	Nota
Cefalexina	500 mg 6/6 horas por 7-14 dias	Contraindicado em pacientes com alergia.
Amoxicillina clavulonato	875 mg 12/12 horas por 7-14 dias	
Clindamicina	300 mg 6/6 horas 7-14 dias	Indicado em casos de *S. aureus* meticilina resistente e em pacientes alérgicos à penicilina.
Trimethoprim-sulfametosazol	800–160 mg 12/12 horas 7-14 dias 2 times/day	Pode ser efetivo em *S. aureus* meticilina resistente. Evitar enquanto o bebê tiver menos de 1 mês e estiver mamando ou ictérico.

Figura 21. Mastite lactacional com múltiplos abscessos.

Figura 22. Drenagem cirúrgica do caso anterior. Importante iniciar tratamento precoce para evitar situações como essa.

MASTITE PERIAREOLAR RECIDIVANTE

Caracteriza-se por processo inflamatório com formação de abscesso na mama e fistulização entre o mamilo e a pele. O tratamento consiste em drenagem cirúrgica e, nos casos recidivantes, ressecção dos ductos retroareolares acometidos. Quanto mais recidiva, pior é o resultado estético do tratamento cirúrgico.[18]

MASTITE TUBERCULOSA

Pacientes com múltiplos abscessos e fístulas múltiplas periféricas é a principal apresentação. Chama a atenção a ausência de febre e calafrios. Geralmente, o diagnóstico é realizado pelo encontro de granuloma caseoso na biópsia. O isolamento do bacilo é difícil, e o tratamento é específico. A pesquisa do DNA do *Mycobacterium tuberculosis* no tecido mamário por PCR apresenta alta sensibilidade, enquanto a cultura identifica somente em cerca de 20% dos casos. PPD também pode ser útil.

Mais recentemente, foi desenvolvido um teste sanguíneo com especificidade de 98%, porém o custo é elevado e não discrimina entre infecção latente e ativa. O exame identifica interferon-gama para linfócitos T que são estimulados por antígenos específicos presentes no bacilo da tuberculose. O exame é denominado Interferon Gama Realase Assay (IGRA).

Em alguns casos, indica-se teste terapêutico quando a clínica é exuberante e não se confirma o diagnóstico pelo histopatológico.[19]

Figura 23. Tuberculose mamária. Houve resolução completa do caso após tratamento específico.

MASTITE GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA

É um diagnóstico que é realizado após a exclusão de outras causas. Ocorre a formação de vários nódulos, abscessos estéreis e fístulas periféricas. Acomete principalmente pacientes jovens e não há formação de granuloma caseoso como na tuberculose mamária. Pode simular câncer, o que leva à realização de biópsia na maioria dos casos. O tratamento é controverso e pode ser muito desafiador com recidivas frequentes que impactam na qualidade de vida da paciente. O tratamento consiste na administração de antibióticos em presença de infecção secundária. Corticoterapia constitui a terapêutica padrão, porém, em alguns casos, é mister o uso de drogas imunossupressoras, como o metrotrexate.[20]

Figura 24. Mastite granulomatosa idiopática. Essa paciente já apresentou várias recidivas após tratamento com corticoide e metotrexato.

OUTRAS DOENÇAS BENIGNAS DA MAMA

Papiloma

O papiloma de mama é uma lesão nodular que se origina nos ductos principais da mama. Comumente, está em posição retroareolar. Quando ele é único, pode ser chamado de papiloma solitário de mama. Quando há mais de um papiloma, eles costumam estar na periferia dos ductos da mama e são chamados de papilomas múltiplos.[21]

Apresentação clínica

As pacientes com papilomas na mama normalmente têm entre 30 e 40 anos de idade. Clinicamente, eles se apresentam com descarga papilar sanguinolenta, espontânea e usualmente unilateral. Ao exame ultrassonográfico, o papiloma se apresenta como uma imagem bem definida e hipoecoica, também pode ser encontrado o sinal de dilatação dos ductos ao redor do papiloma (ectasia ductal), que costuma estar associado ao diagnóstico. Esse, por sua vez, é estabelecido com base em clínica e exame ultrassonográfico.[22]

Tratamento

O tratamento é cirúrgico, geralmente é necessária a marcação da localização do papiloma por ultrassonografia, utilizando-se azul patente ou ROLL. Estudos recentes apontam que pacientes com papiloma único confirmado por biópsia podem ser acompanhadas, ou nelas realizar ressecção por mamotomia.[21]

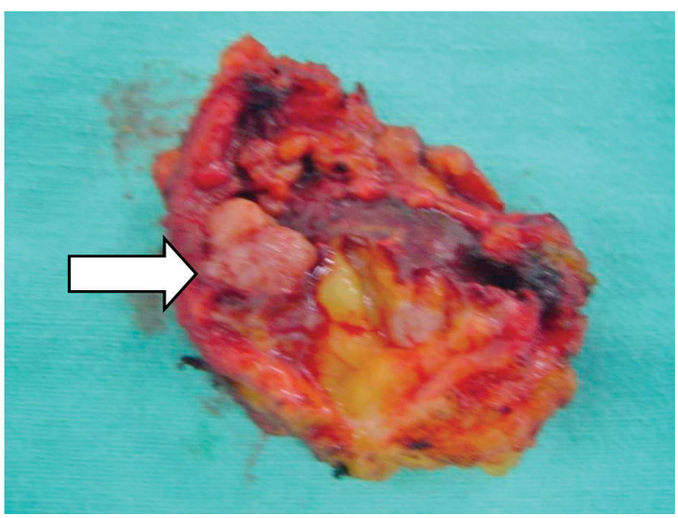


Figura 25. Papiloma intracístico.

Figura 26. Papiloma se exteriorizando pela papila mamária. Foi realizada a ressecção cirúrgica.

ECTASIA DUCTAL

A ectasia ductal é caracterizada pela presença de ductos normalmente palpáveis e dilatados, preenchidos com células descamadas do epitélio e secreção composta basicamente por proteínas. Ela acomete os ductos maiores e intermediários da mama. É mais comum em mulheres na pós-menopausa e está presente em mais da metade das mulheres com mais de 60 anos, sendo considerada parte do processo natural de envelhecimento e involução da mama.[23]

Pode ser assintomática ou apresentar secreção pela papila mamária de cores variáveis, desde amarelo citrino, marrom, marrom-escuro, entre outras[23]

A maioria dos casos não necessita de nenhum tratamento, ela também não aumenta o risco de câncer de mama. A cirurgia está indicada quando existe saída de muita secreção pela papila mamária, que incomoda a paciente, sujando frequentemente o sutiã.

Deve-se estar atento para a presença de secreção espessa dentro dos ductos mamários, o que pode simular papiloma ou cisto com componente sólido ao exame ultrassonográfico, levando, às vezes, à indicação de cirurgia desnecessária. Daí a importância de o exame ser realizado por um profissional experiente e qualificado em ultrassonografia das mamas.[23]

FLUXO PAPILAR

A saída de secreção pela papila mamária é frequente, sendo que, na maioria dos casos, é de origem benigna, não necessitando de nenhum tratamento. O achado de fluxo de secreção sanguinolenta ou em água de rocha, espontânea e uniductal é mais preocupante, podendo ser secundário a um papiloma ou a um carcinoma.[24]

A realização de mamografia e ultrassonografia permite esclarecer o diagnóstico na maioria dos casos. A ressonância magnética das mamas está indicada quando a mamografia e a ultrassonografia são normais, diante de uma descarga papilar patológica.

Se nenhuma alteração anatômica for encontrada, pode ser necessário ressecar o ducto mamário correspondente à saída da secreção sanguinolenta ("ponto do gatilho"). Não está indicado estudo citológico da descarga papilar, pois, mesmo que seja negativa, na presença de descarga sanguinolenta, a cirurgia está indicada.

A ductoscopia é uma opção quando não se consegue definir a presença de lesão pelos exames de imagem habituais, mas esse procedimento é pouco disponível em nosso meio.[24]

Na presença de descarga láctea fora do período gravídico puerperal (galactorreia), deve-se dosar a prolactina. Se aumentada, investigar presença de adenoma hipofisário e, se presente, iniciar o tratamento com bromocriptina ou neurocirurgia.[23,24]

Figura 27. Descarga papilar sanguinolenta uniductal causada por um papiloma que foi ressecado.

HEMANGIOMA DA MAMA

É um tumor raro da mama em mulheres e extremamente raro em homens, são parte dos tumores vasculares. Às vezes, pode ser confundido com outros tumores benignos ou câncer. O tratamento é a exérese cirúrgica ou acompanhamento por imagem, caso a lesão tenha se provado benigna em biópsia.[26]

Os hemangiomas da mama são divididos em capilares, cavernosos, venosos e perilobulares. Desses, os capilares e os cavernosos são os mais frequentes. Os achados em exames de imagem são inespecíficos, e o diagnóstico definitivo é dado por análise histológica com marcadores vasculares específicos, como CD31 e CD34. O sintoma mais relatado é a existência de uma massa palpável na mama. O diagnóstico diferencial é vasto e inclui angiosarcoma, hematoma, fibroadenomas, malformações arteriovenosas, fibrosarcoma, entre outros.[27]

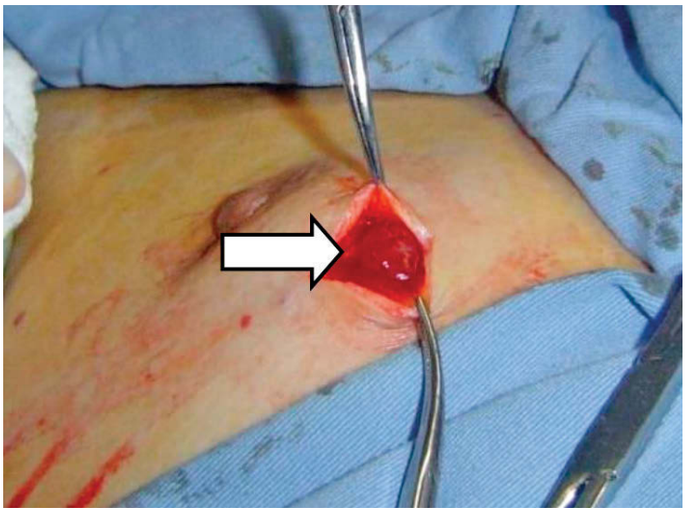


Figura 28. Hemagioma da mama sendo ressecado.

ADENOMA DE PAPILA MAMÁRIA

São tumores benignos da papila mamária que aparecem como lesão endurecida envolvendo a papila mamária, também pode ocorrer descarga de sangue pela papila mamária, se não tratados, podem evoluir com sangramento e comprometimento de toda a papila mamária. O tratamento é cirúrgico com ressecção da lesão e reconstrução da papila mamária.[28,29]

Figura 29. Adenoma de papila mamária, na qual foi realizada a ressecção cirúrgica. Faz diagnóstico diferencial com doença de Paget. Essa paciente apresentava sintomas há 6 anos e fazia tratamento com pomadas e curativos.

SÍNDROME DE POLAND

A síndrome de Poland é uma condição congênita rara e de origem não determinada. Caracteriza-se pela ausência parcial ou completa do músculo peitoral maior, hipoplasia da mama, agenesia das cartilagens costais ipsilaterais e junção ipsilateral dos dedos. A incidência é de 1-7000 a 1-100.000 nascidos vivos e ocorre de forma esporádica na natureza, o que pode explicar a variabilidade de apresentação clínica.[30]

Essa síndrome afeta mais homens que mulheres em uma taxa de 3:1. O lado direito é 2 vezes mais afetado do que o lado esquerdo (em 75% das vezes, é o único afetado). As características mais relatadas são a hipoplasia da mama e a ausência de cabelos na axila. Quando existe um rudimento de mama e papila, ela está na parte superior e lateral do hemitórax envolvido. Há casos extremos de deformidades ósseas com herniação pulmonar pela falta de costelas e de cartilagem costal.[30]

O tratamento dos pacientes varia de acordo com os defeitos que apresentam, severidade de acometimento anatômico, sexo e anomalias (dextrocardia, disfunções renais, entre outras) associadas. Quando o grau de acometimento da extremidade superior é ausente ou pequeno, os pacientes não têm limitações funcionais, e, sendo a queixa apenas estética, é recomendado esperar a fase de crescimento se completar.[30]

Já quando há hipoplasia mamária, o principal tratamento é a reconstrução plástica com colocação de prótese de silicone, associada, ou não, a retalhos miocutâneos. Outras técnicas possíveis são a injeção de gordura autóloga, transferência do músculo grande dorsal ou reto abdominal, próteses torácicas customizadas e até mesmo uma combinação de diferentes técnicas.[30,31]

Figura 30. *Síndrome de Poland à* esquerda, que havia sido reconstruída com prótese e retalho do grande dorsal. Nesse momento, a paciente havia tido um filho e estava amamentando inclusive pela mama esquerda.

DOENÇA DE MONDOR

É uma doença rara e autolimitada, caracterizada por tromboflebite benigna das veias torácicas superficiais. A incidência varia de 0,07% a 0,96% e é mais comum nas mulheres. Clinicamente, a paciente sente dor na parede torácica anterior e na mama, palpando um cordão fibroso (veia trombosada).

O diagnóstico é clínico, e o tratamento é sintomático (anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos), com resolução normalmente em 4 a 8 semanas. Geralmente, não são necessários exames complementares. Pode ser um sinal precoce de algumas neoplasias, devendo-se realizar uma boa anamnese na presença de sintomas específicos por um oncologista.[32]

Apesar de não existir uma classificação oficial, a DM pode se subdividir em original, quando fica restrita à parede torácica abdominal anterolateral, ou como variações quando se encontra em outros sítios, a exemplo do pênis e da axila. É, muitas vezes, subdiagnosticada pelo fato de o paciente não procurar o médico, ou, quando o fizer, o profissional não dá a devida atenção à enduração. Em séries de revisões sobre a doença, a maior parte das ocorrências é atribuída a causas idiopáticas.[32,33]

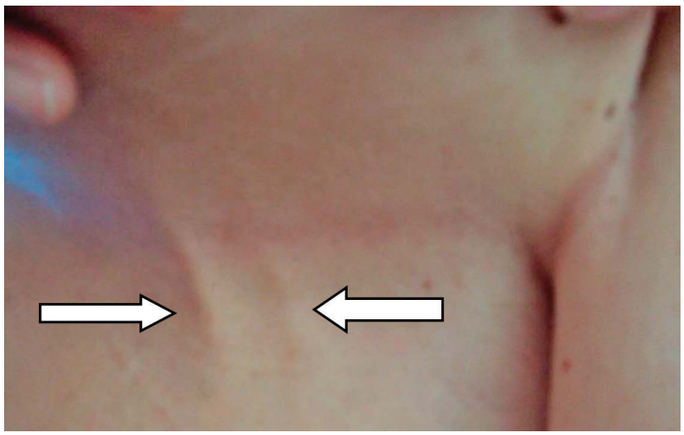


Figura 3. Doença de Mondor, na qual se notam duas veias com tromflebite (setas).

GINECOMASTIA

Ginecomastia é um aumento de volume na mama masculina, por alargamento do tecido glandular, adiposo ou estromal. É dividida em três graus. Embora a maioria dos casos seja idiopática, é uma condição frequentemente associada com os períodos de mudanças hormonais (desbalanço entre estrogênio e testosterona), como o nascimento, adolescência e idade avançada.

Muitas outras etiologias também vêm sendo associadas, como uso de esteroides, falência hepática ou renal, hipogonadismo e uso de medicações, álcool e drogas. Quando isso acontece, a condição subjacente pode ser tratada junto com a realização de exames de imagem e laboratório, na maioria das vezes, procedimentos cirúrgicos podem ser dispensados pela autorresolutividade do caso.[34]

Ocorre com mais frequência na adolescência (funcional) e, quando persistente, pode ser necessário o tratamento cirúrgico. Possui um pequeno risco de câncer de mama. A indicação da cirurgia depende essencialmente do desconforto físico e psicológico causado ao paciente. Se a ginecomastia não incomoda o paciente, não deve ser operada. É importante examinar os testículos, sobretudo nos pacientes jovens, pois tumores malignos do testículo podem cursar com ginecomastia.[35]

É válido ressaltar que o médico nunca deve subestimar as queixas do paciente referentes à ginecomastia, uma vez que impacta diretamente na qualidade de vida e na autoestima ao reduzir adesão em atividades que exijam retirar a camisa, por exemplo.[34]

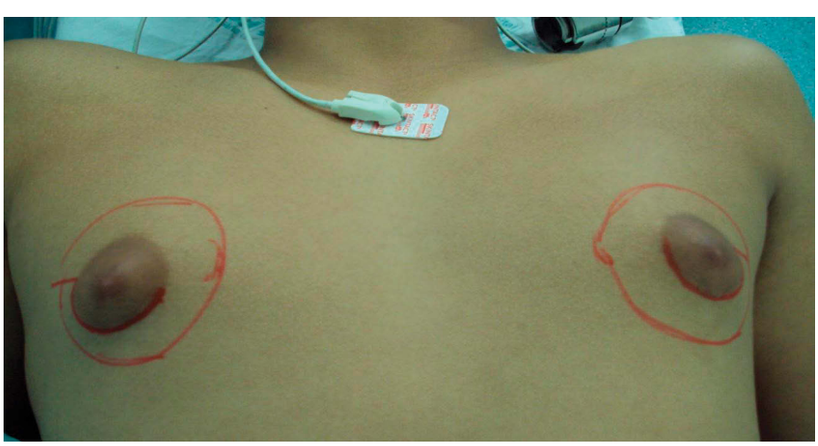


Figura 32. Ginecomastia bilateral em que foi indicado tratamento cirúrgico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tahir MT, Shamsudeen S. Mastalgia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 20, 2021.

2. Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D'Orsi C, Hayes MK, Jokich PM, Lee SJ, Lehman CD, Mainiero MB, Mankoff DA, Patel SB, Reynolds HE, Sutherland ML, Haffty BG. ACR Appropriateness Criteria Palpable Breast Masses. **J Am Coll Radiol**. 2016;13(11S):e31-e42.

3. Kowalski A, Okoye E. Breast Cyst. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 13, 2021.

4. Lee M, Soltanian HT. Breast fibroadenomas in adolescents: current perspectives. **Adolesc Health Med Ther**. 2015 Sep 2;6:159-63.

5. Huang N, Chen L, He J, Nguyen QD. The Efficacy of Clinical Breast Exams and Breast Self-Exams in Detecting Malignancy or Positive Ultrasound Findings. **Cureus**. 2022 Feb 21;14(2):e22464.

6. Cerrato F, Labow BI. Diagnosis and management of fibroadenomas in the adolescent breast. **Semin Plast Surg**. 2013; 27(1): 23–25.

7. Chung EM, Cube R, Hall GJ, González C, Stocker JT, Glassman LM. From the archives of the AFIP: breast masses in children and adolescents: radiologic-pathologic correlation. **Radiographics**. 2009; 29(3): 907–931.

8. Jayasinghe Y, Simmons PS. Fibroadenomas in adolescence. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**. 2009;21(5): 402–406.

9. Hemalatha AL, Raghupathi AR, Karthikeyan TM, Kumar DB, Shashidhar HB. Carcinoma within a fibroadenoma: a case report. **Indian J Pathol Microbiol**. 2006;49(4):592–594.

10. Salati SA. Breast fibroadenomas: a review in the light of current literature. **Pol Przegl Chir**. 2020;93(1):40-48.

11. Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. **Arch Pathol Lab Med**. 2016;140(7):665-671.

12. Ogunbiyi S, Perry A, Jakate K, Simpson J, George R. Phyllodes tumour of the breast and margins: How much is enough. **Can J Surg**. 2019;62(1):E19-E21.

13. Busbaih Z, Almohammed Saleh AA, AlMaghlouth MK, Albeladi AM, Alali T, AlGhadeer MS, Odeh A. Giant Breast Lipoma: A Case Report. **Cureus**. 2022;14(2):e22304.

14. Uzan C, Seror JY, Seror J. Management of a breast cystic syndrome: Guidelines. **J Gynecol Obstet Biol Reprod**. 2015;44(10):970-979.

15. Jokich PM, Bailey L, D'Orsi C, Green ED, Holbrook AI, Lee SJ, Lourenco AP, Mainiero MB, Moy L, Sepulveda KA, Slanetz PJ, Trikha S, Yepes MM, Newell MS. ACR Appropriateness Criteria®Breast Pain. **J Am Coll Radiol**. 2017;14(5S):S25-S33.

16. Ngô C, Seror J, Chabbert-Buffet N. Breast pain: Recommendations. **J Gynecol Obstet Biol Reprod**. 2015;44(10):938-46.

17. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. **Sao Paulo Med J**. 2016;134(3):273.

18. Pevzner M, Dahan A. Mastitis While Breastfeeding: Prevention, the Importance of Proper Treatment, and Potential Complications. **J Clin Med**. 2020;9(8):2328.

19. Liu L, Zhou F, Wang P, Yu L, Ma Z, Li Y, Gao D, Zhang Q, Li L, Yu Z. Periductal Mastitis: An Inflammatory Disease Related to Bacterial Infection and Consequent Immune Responses? **Mediators Inflamm**. 2017;2017:5309081.

20. Thimmappa D, Mallikarjuna MN, Vijayakumar A. Breast Tuberculosis. **Indian J Surg**. 2015;77(3):1378-1384.

21. Fazzio RT, Shah SS, Sandhu NP, Glazebrook KN. Idiopathic granulomatous mastitis: imaging update and review. **Insights Imaging**. 2016;7(4):531-9.

22. Foley NM, Racz JM, Al-Hilli Z, Livingstone V, Cil T, Holloway CM, Romics L Jr, Matrai Z, Bennett MW, Duddy L, Nofech-Mozes S, Slodkowska E, Mallon EA, Dawson N, Roche T, Relihan N, Hill AD, Redmond HP, Corrigan MA. An International Multicenter Review of the Malignancy Rate of Excised Papillomatous Breast Lesions. **Ann Surg Oncol**. 2015;22(3):S385-390.

23. Ramalingam K, Srivastava A, Vuthaluru S, Dhar A, Chaudhry R. Duct Ectasia and Periductal Mastitis in Indian Women. **Indian J Surg**. 2015;77(3):957-962.

24. Yoon JH, Yoon H, Kim EK, Moon HJ, Park YV, Kim MJ. Ultrasonographic evaluation of women with pathologic nipple discharge. **Ultrasonography**. 2017;36(4):310-320.

25. Han Y, Li J, Han S, Jia S, Zhang Y, Zhang W. Diagnostic value of endoscopic appearance during ductoscopy in patients with pathological nipple discharge. **BMC Cancer**. 2017;17(1):300.

26. Vieira SC, Silva JS, Madeira EB, França JCQ, Filho SNM. Breast hemangioma mimicking metastasis at PET-CT. **Radiol Bras**. 2011;44(6):401–402.

27. Isaza Zapata, S., Uribe González, R., & González Vasquez, C. M. (2019). Breast hemangioma in a male patient: Report of a case. *Radiology case reports*, *14*(4), 427–429. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2019.01.002

28. Oo KZ, Xiao PQ. Infiltrating syringomatous adenoma of the nipple: clinical presentation and literature review. **Arch Pathol Lab Med**. 2009;133(9):1487-1489.

29. Síndrome de Poland / Poland syndrome Araújo ALN, Vieira SC, Lima ACNC, Júnior VBS, França JCQ. **Brasília méd**. 2009;46(4).

30. Sharma CM, Kumar S, Meghwani MK, Agrawal RP. Poland syndrome. **Indian J Hum Genet**. 2014 Jan;20(1):82-84.

31. Vieira SC, Ribeiro SC, Júnior WOS, Filho GLS. Mondor's disease in breast: case report. **Rev. bras. mastologia**. 2002;12(4):49-50.

32. Amano M, Shimizu T. Mondor's Disease: A Review of the Literature. **Intern Med**. 2018;57(18):2607-2612.

33. Vandeven, H. A., & Pensler, J. M. (2022). Gynecomastia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

34. Waltho D, Hatchell A, Thoma A. Gynecomastia Classification for Surgical Management: A Systematic Review and Novel Classification System. **Plast Reconstr Surg**. 2017;139(3):638e-648e.

CAPÍTULO 34

CÂNCER DE MAMA

Sabas Carlos Vieira
Danilo Rafael da Silva Fontinele
Maria Luísa de Oliveira Franklin
Benedito Borges da Silva (*in memoriam*)

1.INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou em 2021, por meio da International Agency for Research on Cancer (IARC), que o câncer de mama se tornou, pela primeira vez, a neoplasia mais diagnosticada no mundo, ultrapassando o número de novos casos de câncer de pulmão.[1] Apesar dos promissores avanços em diagnóstico e tratamento ocorridos nas últimas décadas, o câncer de mama (CM) continua a interromper todos os anos a vida de milhares de mulheres por todo o mundo.

No Brasil, o CM é o mais incidente em mulheres de todas as regiões (excluindo os tumores de pele não melanoma). Para o ano de 2022, foram estimados 66.280 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 43,74 casos por 100 mil mulheres.[2,3]

A faixa etária mais acometida situa-se entre 55 e 64 anos, de modo que atualmente o Ministério da Saúde preconiza que o melhor benefício de rastreamento se dá com mamografia bienal em mulheres de 50 a 69 anos.[4] Nessa faixa, a detecção precoce do CM, seguida de tratamento, está associada ao melhor prognóstico da doença, à maior eficácia do tratamento e à menor morbidade associada. Por outro lado, a Sociedade Brasileira de Mastologia defende que o rastreamento mamográfico deve ser realizado anualmente a partir dos 40 anos de idade e deve ser mantido até a paciente ter boa condição de saúde e uma expectativa de 5-10 anos de vida. Como os sinais clínicos iniciais da doença são raros, e a maioria dos casos são esporádicos, recomenda-se que todas as mulheres sejam submetidas às estratégias de rastreio.[4] No entanto o cumprimento dessa meta ainda é errático em todo o país, e o que se faz na verdade é o rastreamento oportunístico.

2. DEFINIÇÃO

O CM tem origem a partir do crescimento desregulado de células de qualquer um dos componentes mamários, porém os lóbulos são a região mais frequentemente acometida. Trata-se de um grupo heterogêneo de doenças, com características clínicas, histopatológicas e marcadores genéticos distintos, o que leva a diferentes respostas terapêuticas.[2] Homens podem ser afetados pela doença, todavia é um diagnóstico raro: menos de 1% dos carcinomas de mama ocorrem no sexo masculino.[5]

A evolução do CM demanda tempo, de modo que quase sempre pode ser feito o diagnóstico precoce durante exames mamográficos de rotina.[6] Nos estágios iniciais, sinais e sintomas geralmente inexistem. Com a evolução da doença, pode surgir um nódulo mamário palpável ou visível, indolor, duro e irregular, que é o achado mais comum ao diagnóstico, geralmente o nódulo apresenta crescimento rápido. Podem ocorrer aumento dos linfonodos na região axilar, secreção papilar rosada, avermelhada ou em água de rocha, especialmente se unilateral, descamação ou ulceração papilar, edema cutâneo (semelhante à "casca de laranja"), dor, retrações, deformidades e hiperemia das mamas que, em geral, são indícios de malignidade.[8]

A maioria dos CM é diagnosticada na forma invasiva, ou seja, aquele em que já ocorreu extensão além da membrana basal, podendo acometer tecidos circundantes e linfonodos.[9] Atualmente são descritos 21 tipos histológicos diferentes de CM e 4 variedades moleculares, de forma que cada tipo pode variar na forma de apresentação e no tratamento necessário.[7] As anomalias proliferativas em lóbulos e ductos podem ser classificadas em hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo, sendo o tipo histológico mais comum o carcinoma invasivo tipo não especial (anteriormente denominado carcinoma ductal invasivo), que corresponde a mais de 80% de todos os casos.[2]

Tabela 1. Localização do tumor e subtipo histológico relacionado.

Localização do tumor	Subtipo histológico
Carcinoma, tipo não especial	
Ductal	Intraductal *(in situ)*
	Invasivo não especificado
	Comedo
	Inflamatório
	Medular com infiltrado linfocitário
	Mucinoso
	Papilar
	Tubular
	Outros
Lobular	Invasivo com componente in situ predominante
	Invasivo
	Doença de Paget, não especificado
Papila mamária	Doença de Paget com carcinoma intraductal
	Doença de Paget com carcinoma invasivo
Outros	Carcinoma indiferenciado
	Metaplásico

Fonte: Traduzida e adaptada de National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version.[10]

A classificação fenotípica do CM é determinada por técnicas de imuno-histoquímica e os classifica como subtipos luminal A, luminal B, superexpressão de HER-2 e triplo negativo, com base no achado dos seguintes biomarcadores: receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) e no nível de proliferação celular determinado pelo Ki-67. A pesquisa de tais biomarcadores tumorais é indispensável para agrupar os pacientes conforme o sistema de estadiamento prognóstico do American Joint Committee on Cancer (AJCC), que facilita a tomada de decisões terapêuticas embasadas nas evidências científicas de maior qualidade disponíveis atualmente.[9,10]

O grupo luminal A é o mais comum, correspondendo a mais de 50% dos casos, e representa o prognóstico mais favorável dos 4 grupos moleculares, com uma sobrevida maior que 80% em 5 anos.[11] Caracteriza-se pela positividade do RE, com RP positivo, HER-2 negativo e índice proliferativo Ki-67 baixo (menor ou igual a 20%). Se metastático, o mais frequente é o acometimento ósseo.

O subtipo luminal B corresponde a cerca de 15% dos casos e representa um prognóstico mais reservado em relação ao luminal A, com sobrevida em 5 anos de 40%. Caracteriza-se por RE positivo, RP positivo ou negativo e HER-2 positivo com Ki-67 intermediário. Já o subtipo superexpressão de HER-2 soma cerca de 15%-30% dos casos e corresponde a tumores com grau histológico médio a elevado, com receptores hormonais negativos com HER-2 positivo e Ki-67 alto. Tem tendência à metástase, com predileção por ossos, cérebro, fígado e pulmão.[11]

Por fim, o subtipo triplo negativo, que recebe esse nome devido à ausência de receptores hormonais e de HER-2, representa apenas cerca de 12% a 17% de todos os CM, mas possui um prognóstico pior.[12] Tem maior incidência em mulheres jovens, afro-americanas e portadoras de mutação no gene *BRCA1*. Ao diagnóstico, comumente, possuem metástase axilar, e o tumor pode ter tamanho expressivo, sem haver, no entanto, relação direta entre tamanho do tumor e sobrevida ou risco de comprometimento axilar.[13]

Tabela 2. Subtipo Molecular.

Subtipo	RE	RP	HER-2	Ki-67
Luminal A	+	>=20%	-	<20%
Luminal B	+	<20%	-	>=20%
Superexpressão de HER-2	-	-	+	
Triplo negativo	-	-	-	

Fonte: Consenso de St. Gallen.[14]

3. FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

Apesar do indiscutível papel genético no desenvolvimento do câncer, os tumores malignos decorrentes unicamente de alterações hereditárias, familiares ou étnicas representam cerca de 5%-10% dos casos de câncer de mama.[3] Na maioria dos casos, uma série de fatores internos e externos ao indivíduo interagem favorecendo o desenvolvimento do câncer. Nesse sentido, diz-se que as doenças oncológicas têm etiologia multifatorial. No caso do CM, mais de 70% dos casos são esporádicos, ou seja, não possuem associação com fatores hereditários.[15] Não há uma causa única que leve ao CM. Diversos elementos estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver a doença, tais como: idade, fatores endócrinos/história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários. A seguir, são apresentados os fatores de risco para câncer de mama com maiores níveis de evidência no momento.

3.1. FATORES NÃO GENÉTICOS E NÃO MODIFICÁVEIS

A incidência e a mortalidade do CM aumentam proporcionalmente com a idade, de modo que idade avançada e sexo feminino são os maiores fatores de risco para neoplasias mamárias.[16] Sobretudo a partir dos 50 anos de idade, o risco de desenvolver câncer de mama se eleva, o que pode ser explicado pelo acúmulo de exposições a carcinógenos ao longo da vida e às próprias alterações biológicas do envelhecimento. Nos Estados Unidos e no leste europeu, o diagnóstico ocorre majoritariamente em mulheres acima de 60 anos. Todavia, na América Latina, 20% a 30% dos CM são diagnosticados em mulheres entre 20 e 44 anos. A idade média de mortes é de 68 anos.[17]

A etnia também parece ser fator de risco para a CM. Apesar de a incidência de CM ser discretamente maior em mulheres negras em relação às brancas, mulheres negras têm taxas de mortalidade 5 vezes maior e menor chance de sobreviver mesmo com tratamento adequado.[6,18] Além da influência de condições socioeconômicas mais precárias que muitas comunidades negras enfrentam, mulheres negras têm maiores chances de ter CM do tipo super-expressão de HER-2, que é um tumor mais agressivo.[19]

Menarca precoce e menopausa em idades mais avançadas também aumentam o risco de CM, devido ao maior período de exposição ao estrogênio endógeno**.** Mulheres que começaram a menstruar antes dos 11 anos tiveram 20% mais chance de ter CM em relação àquelas que tiveram a menarca aos 13 anos. Menopausa aos 55 anos representou um risco 12% maior em relação às menopausadas entre 50 e 54 anos. Densidades mamárias maiores também representam maior risco e também dificultam o rastreio mamográfico com taxas de falso-negativo altas.[20] Ao comparar mulheres com 11% –25% de densidade mamária em relação àquelas com 26% –50% ou mais de 50%, o risco de CM foi aumentado em 1,6 e 2,3 vezes, respectivamente.[6]

3.2. FATORES NÃO GENÉTICOS E MODIFICÁVEIS

As mudanças nos padrões reprodutivos nas sociedades contemporâneas, com uso de contraceptivos hormonais, gestação em idades mais avançadas, menor número de filhos e menor tempo de amamentação se associam ao aumento da incidência de CM. A mudança no comportamento feminino resulta em maior período de exposição a hormônios estrogênicos. Cada gravidez a termo leva a uma redução de 12% do risco de câncer de mama na pós-menopausa e amamentar por um ou mais anos reduz o risco geral de CM em 4% a cada 12 meses de amamentação, com uma redução de 7% a cada gestação.[20,21] Ademais, o risco de CM na pré-menopausa aumenta em 5% a cada ano de atraso para a primeira gravidez.

Em relação a contraceptivos hormonais, o risco se eleva conforme é mais precoce a idade de início de uso e mais alta é a quantidade de estrogênio na fórmula.[22,23]A terapia hormonal (TH) utilizada no período do climatério também é fator de risco. A reposição de estrogênio e progesterona para controle de sintomas menopausais aumenta o risco de CM, e, conforme mais longo é o período de uso e mais precoce é a sua instituição, maiores são as chances de neoplasias mamárias.[24] Entretanto, o risco absoluto de câncer de mama decorrente da TH é pequeno, e as pacientes com sintomas decorrentes da menopausa se beneficiam da TH, mas essa decisão deve ser compartilhada com a paciente. No Estudo WHI com seguimento em longo prazo, ocorreram 206 versus 155 casos de câncer de mama no grupo que recebeu estrogênio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona e placebo, respectivamente (8.506 pacientes no grupo intervenção e 8.102 no grupo placebo). Por outro lado, as mulheres histerectomizadas que receberam somente estrogênio equino conjugado tiveram menos câncer de mama em comparação às do grupo placebo.[25]

Tabagismo e etilismo também são associados a maiores riscos de CM. Mulheres que começaram a fumar antes de sua primeira gravidez e grandes fumantes de longo prazo (mais de 40 anos-maço) têm até 21% mais chances de desenvolver CM.[26] Em relação ao alcoolismo, alguns estudos observam uma relação dose-dependente, enquanto outros encontram uma associação com o consumo médio cumulativo de álcool por longos períodos de tempo.[27] O acompanhamento de 986 mulheres matriculadas no "Nurses Health Study" identificou um aumento modesto, mas significativo no risco de CM mesmo com baixo consumo de álcool. O consumo de baixo nível foi definido como 5-9,9 g/dia, ou 3-6 copos de vinho por semana (RR multivariado, 1,15; IC de 95%, 1,06-1,24; 333 casos / 100.000 pessoas-ano[21]).

Hábitos de vida sedentários, má alimentação e excesso de peso também se relacionam com risco aumentado de CM. Por outro lado, a prática de exercícios físicos atua como fator protetor contra CM.[22] O consumo de frutas e vegetais, medido pelo nível plasmático de carotenoides, foi inversamente relacionado ao risco de CM, especialmente entre mulheres não obesas. Ademais, essas mulheres tendiam a ter cânceres menos agressivos.[28]

O excesso de peso, por sua vez, está associado com o desenvolvimento de diabetes tipo II, fator de risco independente para o CM. Em mulheres na pré-menopausa, a obesidade parece ter um efeito protetor provavelmente pela falta de ovulação frequentemente experimentada por

elas. Todavia, na pós-menopausa, esse efeito protetor é perdido, e o risco é aproximadamente 1,5 vez maior em mulheres com sobrepeso e 2,1 vezes maior em mulheres obesas em relação a mulheres magras. Esse aumento seria explicado pelos níveis mais significativos de estrogênio circulante proveniente do tecido adiposo em idosas com IMC elevado.

3.3. FATORES GENÉTICOS

Os genes de susceptibilidade ao câncer de mama, *BRCA1* e *BRCA2*, conhecidos por seus papéis como genes supressores tumorais, podem sofrer mutações, podendo ser herdadas ou surgir de novo, que aumentam o risco de CM, ovário, próstata, pâncreas entre outros. Genes supressores tumorais são essenciais para a regulação e o controle do ciclo celular, de modo que mutações nestes podem facilitar a gênese tumoral. Mulheres com mutações em *BRCA1* e *BRCA2* têm, respectivamente, 65% e 45% de chance de desenvolver câncer aos 70 anos em relação à população em geral.[6] Mulheres com parentes próximos que têm CM triplo negativo, CM ou câncer de ovário na pré-menopausa, CM bilateral, CM em um familiar do sexo masculino ou em vários familiares devem ser investigadas em busca de mutações em *BRCA1* e *BRCA2*. Judeus Ashkenazi ou descendentes de europeus orientais também têm um risco muito maior (1 em 40).[6] Com o surgimento dos painéis multigênicos, outros genes têm sido identificados, associados ao aumento do risco de câncer de mama.

Tabela 3. Principais genes e o manejo no câncer de mama.

GENE	RISCO	MANEJO DA MAMA
BRCA 1	Câncer de mama: 72%; Câncer de mama contralateral: 40%; Câncer de ovário: 44%.	RM com contraste anual a partir de 25 anos; MMG/TM anual a partir de 30 anos; MRR.
BRCA 2	Câncer de mama: 69%; Câncer de mama contralateral: 26%; Câncer de ovário: 17%; Câncer de mama em homem; Câncer de próstata; Câncer de pâncreas.	RM com contraste anual a partir 25 anos; MMG/TM anual a partir de 30 anos; Quimioprevenção; MRR.
TP53	Câncer de mama; Sarcomas; Osteosarcomas; Tumores SNC; Carcinoma adrenocortical; Múltiplos tumores primários.	RM da mama anual a partir de 20 anos; MMG/TM anual a partir de 30 anos; MRR.

PALB2	Câncer de mama (33%, mas 58% com 2 parentes de primeiro grau); Câncer de pâncreas; Câncer de mama em homem.	MMG/TM anual a partir de 30 anos; RM com contraste anual a partir 30 anos; Considerar MRR.
CDH1	Câncer de mama (39% a 52%) - carcinoma lobular); Câncer gástrico; Câncer colorretal.	MMG/TM anual a partir de 30 anos, considerar tomossíntese; Considerar RM mama com contraste anual a partir de 30 anos; MRR: baseado na história familiar.
PTEN	Câncer de mama (25% a 50%); Câncer de tireoide; Câncer de endométrio; Câncer colorretal; Câncer de rim.	RM com contraste anual a partir de 30 anos; MMG/TM anual a partir de 30 anos; MRR.
CHEK2	Câncer de mama (28% a 37%); Câncer de mama contralateral 30%; Câncer de mama em homem; Câncer de cólon; Câncer de próstata; Câncer de tireoide; Câncer de rim.	MMG/TM anual a partir de 40 anos, considerar tomossíntese; Considerar RM mama; Considerar MRR conforme história familiar.
ATM	Câncer de mama (40% a 60%).	MMG/TM anual a partir de 40 anos, considerar tomossíntese; Considerar RM mama; Considerar MRR baseado na história familiar; Penetrância variável.
STK 11	Câncer de mama (45% aos 70 anos); Câncer de ovário; Câncer colorretal; Câncer duodenal; Câncer de pâncreas.	RM com contraste anual a partir de 30 anos. MMG/TM anual a partir de 30 anos; Considerar MRR baseado na história familiar.
NBN	Câncer de mama.	MMG/TM anual a partir de 40 anos, considerar tomossíntese; Considerar RM mama.
NF1	Câncer de mama; Tumores da bainha do nervo periférico, tumores SNC GIST.	MMG/TM anual a partir de 30 anos, considerar tomossíntese; Considerar RM mama; Considerar RM mamas com contraste dos 30 – 50 anos; Considerar MRR conforme história familiar.

Fonte: Vieira SC.[29]

MMG: mamografia; TM: tomossíntese; RM: ressonância magnética das mamas; MRR: adenomastectomia redutora de risco.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pacientes com câncer de mama em estágios iniciais é um dos aspectos importantes do tratamento do câncer de mama. Entre as várias plataformas de diagnóstico, as técnicas de imagem são as principais abordagens de diagnóstico. Foi demonstrado que várias técnicas de imagem, como mamografia, ressonância magnética (RM), tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada (TC) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (PET-CT), poderiam ser usadas para o diagnóstico e monitoramento de pacientes com câncer de mama em vários estágios.[30]

Ao contrário da imagem para rastreamento, que é usada para detectar câncer em mulheres assintomáticas, a avaliação diagnóstica é usada para caracterizar um achado clínico ou possível anormalidade encontrada durante o rastreamento. O diagnóstico por imagem é usado em duas situações muito diferentes: uma imagem para um achado clínico, como uma massa palpável, e imagem incremental após uma possível mamografia de rastreamento anormal em uma mulher assintomática.[31]

A mamografia é a técnica de rastreamento de mama padrão atual, mas é menos eficaz para indivíduos com menos de 40 anos e mamas densas, menos sensíveis a pequenos tumores e não fornece qualquer indicação de eventual desfecho da doença. Na verdade, a mamografia apenas reduziu as taxas de mortalidade por câncer de mama em 0,0004%, mas ainda é o método mais utilizado. A mamografia digital com contraste oferece um diagnóstico mais preciso do que a mamografia e a ultrassonografia em mamas densas, porém não está amplamente disponível devido ao fato de ser cara e envolver altos níveis de radiação. A tomossíntese também apresenta melhor desempenho para mamas densas, mas não está amplamente disponível.

A ultrassonografia mamária é utilizada como uma ferramenta de imagem adicional à mamografia. A ultrassonografia pode ser necessária para avaliação de mamas densas ou na definição da natureza cística ou sólida de nódulos palpáveis, além de ser muito útil para realização de biópsias de nódulos mamários, axilares e clipagem do tumor no cenário de quimioterapia neoadjuvante.

A ressonância magnética tem a capacidade de detectar pequenas lesões que não podem ser detectadas pela mamografia, mas também é cara e tem baixa especificidade, o que pode levar ao sobrediagnóstico. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é o método mais preciso para visualizar a disseminação de tumores ou sua resposta à terapia.[32,33] Outra indicação da ressonância é no seguimento de pacientes de alto risco: risco de Gail maior que 20%-25% ao longo da vida, pacientes com mutação de genes de alta penetrância (*BRCA, CHD1, TP53, PALB2 PTEN,* entre outros) e paciente com linfomas que se submeteram à irradiação da parede torácica.

Contudo, para confirmar o diagnóstico, é realizada uma biópsia com agulha grossa ou mamotomia. O diagnóstico final é baseado em um amplo painel imuno-histoquímico. O exame histológico/imuno-histoquímico fornece uma avaliação precisa do tipo de tumor, grau, status do receptor do hormônio estrogênio e progesterona, superexpressão de HER-2 e índice de proliferação de Ki-67. Os dados possibilitam a qualificação para um dos quatro grupos de subtipos biológicos do câncer de mama, já apresentados, o que permite o tratamento individualizado da

paciente.[34] As ferramentas genômicas, como o Oncotype DX e o Mammaprint também são úteis para determinar o prognóstico e necessidade de quimioterapia adjuvante, porém apresentam alto custo e não estão disponíveis no SUS nem na saúde suplementar (2023).

5. ESTADIAMENTO

Para o estadiamento do câncer de mama, utiliza-se a classificação TNM (*tumor, nodes, metastases*). O sistema de estadiamento baseado em TNM tem duas fontes principais, a União Internacional de Controle do Câncer (UICC) e a Comissão Conjunta Americana do Câncer (AJCC). Em sua nova edição (8ª edição), a principal mudança feita pela AJCC foi incorporar fatores biológicos, como receptores de estrogênio, progesterona e fator de crescimento epidérmico humano 2, grau histológico e plataformas genômicas. Pequenas alterações foram adicionadas à classificação clínica e patológica pós-terapia neoadjuvante, e definiu com maior precisão o tamanho dos componentes tumorais, linfonodais e metástases.[35]

As categorias TNM são determinadas, e o estágio da doença é definido no momento do diagnóstico. O estágio clínico é atribuído com base no exame físico e nos estudos de imagem, enquanto o estágio patológico é atribuído após a cirurgia. O objetivo do estadiamento é prever o prognóstico do paciente e determinar um plano de tratamento com base nisso.[35-36]

NOVO ESTADIAMENTO TNM

Tabela 4. Definições do tumor primário.

Categoria T	Critérios
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo sem tumor na mama
T1	Tumor ≤ 20 mm
T1mi	Tumor ≤ 1 mm
T1a	Tumor > 1 mm e ≤ 5 mm
T1b	Tumor > 5 mm e ≤ 10 mm

T1c	Tumor > 10 mm e ≤ 20 mm
T2	Tumor > 20 mm e ≤ 50 mm
T3	Tumor > 50 mm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele (ulceração ou nódulos macroscópicos)
T4a	Tumor com extensão à parede torácica (costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior, mas não inclui invasão do músculo peitoral de forma isolada)
T4b	Nódulos cutâneos satélites macroscópicos e/ou ulceração e/ ou edema (inclusive "casca de laranja" /"peau d'orange").
T4c	Tumor com presença de ambos acima (T4a e T4b associados)
T4d	Carcinoma inflamatório

Fonte: TNM.[29,35,36]

Tabela 5. Definições clínicas dos linfonodos regionais – (cN).

CategoriaN	Critérios
cN	
cNX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., por terem sido previamente removidos)
cN0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
cN1	Metástase em linfonodo(s) axilar(es), nível I/II, móvel(eis)
cN2a	Metástase em linfonodo(s) axilar(es), nível I/II, fixos uns aos outros ou a outras estruturas
cN2b	Metástase apenas em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na ausência de metástase em linfonodo(s) axilar(es)
cN3a	Metástase em linfonodo(s) intraclavicular(es), nível III
cN3b	Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) e axilar(es)
cN3c	Metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es)

Fonte: TNM.[29,35,36]

Tabela 6. Definições patológicas dos linfonodos regionais – (pN).

Categoria T	Critérios
pNX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (não removidos para estudo ou previamente removidos)
pN0	Ausência de metástase em linfonodos regionais ou presença de células tumorais isoladas (CTI)
pN0(i+)	Células tumorais isoladas (depósito de células neoplásicas < 0,2 mm, < 200 células aproximadamente)
pN0(mol+)	Achados moleculares positivos por RT-PCR e ausência de CTI
pN1mi	Micrometástase (depósito de células neoplásicas > 0,2 mm e ≤ 2,0 mm, > 200 células aproximadamente)
pN1a	1-3 linfonodo(s) axilar(es) comprometido(s) em nível I/II (pelo menos uma metástase > 2 mm)
pN1b	Metástase microscópica em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) detectada por dissecção de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente
pN1c	pN1a e pN1b associados
pN2a	4-9 linfonodos axilares comprometido(s) em nível I/II (pelo menos uma metástase > 2 mm)
pN2b	Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) detectada clinicamente, na ausência de metástase em linfonodos axilares
pN3a	≥ 10 linfonodos axilares comprometidos em nível I/II (pelo menos uma metástase > 2 mm) ou Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es), nível III
pN3b	pN1a ou pN2a com metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) aos métodos de imagem (cN2b) ou pN2a na presença de linfonodos mamários internos com metástase microscópica detectada por dissecção de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente
pN3c	Metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es)

Fonte: TNM.[29,35,36]

O estadiamento anatômico poderá ser utilizado globalmente independentemente de se ter, ou não, os biomarcadores disponíveis.

Tabela 7. Estadiamento anatômico.

T	N	M	Estadiamento anatômico
TIS	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Qualquer T	N3	M0	IIIC
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

Fonte: TNM.[29,35,36]

Notas:

- T1 inclui T1mi;
- Os tumores T0 e T1 com micrometástases linfonodais (N1mi) são definidos como estádio IB;
- Os tumores T2, T3 e T4 com micrometástases linfonodais (N1mi) são definidos com categoria N1.;
- A designação pM0 não é válida; qualquer M0 é clínico;
- Se um paciente apresentar doença M1 antes da terapia sistêmica neoadjuvante, o estádio é IV e permanece no estádio IV, independentemente da resposta à terapia neoadjuvante;
- O estadiamento após a terapia neoadjuvante é indicada com um prefixo "yc" ou "yp" para a classificação T e N. Não há um grupo de estádio anatômico atribuído se houver uma resposta patológica completa (pCR) à terapia neoadjuvante, devendo ser reportado apenas como ypT0ypN0cM0.

Para visualizar as tabelas oficiais de estadiamento prognóstico clínico, acesse o site da AJCC: https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/Breast-Cancer-Staging.aspx.[29,36]

Exames para estadiamento

Para pacientes com tumores no estádio I e II, está indicado realizar hemograma, TGO, TGP, fosfatase alcalina. Se o paciente é assintomático, nenhum exame adicional é necessário.[29] No estádio IIB, considerar cintilografia óssea, US abdome e radiografia de tórax. PET-CT pode ser considerado nesse cenário também. No estádio IIB, pode ocorrer metástase em 10%-17% das pacientes quando avaliadas por PET-CT(Moc Brasil).

Para pacientes com tumores EC IIII o estadiamento por ser realizado com PET-CT. Na indisponibilidade do PET, realizar CT tórax, abdome superior e cintilografia óssea.[29]

Na presença de sintomas específicos que possam sugerir metástase devem ser realizados exames dirigidos.[29]

6. TRATAMENTO

A terapia do câncer de mama envolve uma estratégia multimodal com uma combinação de quimioterapia neoadjuvante (antes da cirurgia), cirurgia de tumores operáveis de princípio ("up front"), radioterapia e quimioterapia adjuvante (pós-cirurgia), terapias-alvo específicas, e / ou terapia endócrina. Mais recentemente, a imunoterapia também tem sido incorporada em alguns cenários de câncer de mama metastático.

No câncer de mama localmente avançado e inoperável, a abordagem terapêutica convencional é o uso de terapia neoadjuvante. A terapia neoadjuvante sistêmica pode ajudar na redução dos tumores e tornar os tumores inoperáveis em operáveis. Atualmente, a quimioterapia neoadjuvante é amplamente utilizada no câncer de mama em estágio inicial e no localmente avançado, pois ajuda a fornecer maiores chances de cirurgia conservadora da mama, reduzindo o estadiamento da doença, e a determinar a resposta do tumor à terapia.[37]

Para o câncer de mama sem metástase, os principais objetivos do tratamento são erradicar o tumor da mama, avaliar os linfonodos regionais e prevenir a recorrência local e metastática. O tratamento local para esses cânceres consistem na ressecção cirúrgica com obtenção de margens livres no intraoperatório através dos exames de congelação realizados pelo médico patologista e na avaliação dos linfonodos axilares através da técnica do linfonodo sentinela, além disso, deve-se considerar radioterapia da mama e axila no pós-operatório, se não for realizada a mastectomia.

O subtipo de câncer de mama orienta a terapia sistêmica padrão administrada, que consiste em terapia endócrina (hormonioterapia) para todos os tumores receptores hormonais (RH) + (alguns requerem quimioterapia também), terapia com anticorpos direcionados a HER-2 à base de trastuzumabe/pertuzumabe mais quimioterapia para todos os tumores HER-2 + (com terapia endócrina administrada adicionalmente, se houver positividade para RH concomitante) e quimioterapia sozinha para câncer de mama triplo-negativo.

Para o câncer de mama metastático, os objetivos terapêuticos são prolongar a paliação da vida e amenizar os sintomas. Atualmente, o câncer de mama metastático permanece incurável para a maioria das pacientes afetadas, mas sobrevida longa e com qualidade de vida pode ser obtida sobretudo com as novas terapias (terapia alvo, inibidores de ponto de checagem, imunoterapia). As mesmas categorias básicas de terapia sistêmica são usadas no câncer de mama metastático como nas abordagens neoadjuvantes / adjuvantes descritas aqui. Modalidades de terapia local (cirurgia e radiação) são normalmente usadas apenas para paliação na doença metastática.[38]

O tratamento cirúrgico do câncer de mama tem como objetivo principal atingir o equilíbrio entre: obtenção de margens livres, respeito aos princípios oncológicos do tratamento; preservação de parênquima mamário e resultado estético satisfatório.[39]

Durante décadas, o tratamento cirúrgico padrão para o câncer de mama era a mastectomia radical modificada. No entanto, depois que inúmeros estudos demonstrarem que a cirurgia preservadora da mama seguida de radioterapia tem sobrevida oncológica melhor em comparação à mastectomia no tratamento do câncer de mama inicial (estádio I e II), tem-se, sempre que possível, tentar oferecer a cirurgia conservadora; desde que um bom resultado estético possa ser alcançado.[39-41]

Em 2002, o grupo italiano (Veronesi) e o americano (Fischer) publicaram os resultados de 20 anos de acompanhamento das pacientes que se submeteram ao tratamento conservador. Em ambos os estudos, confirmou-se a segurança da cirurgia conservadora como tratamento locorregional do câncer de mama, não havendo diferença entre os grupos quanto à sobrevida global ou ao intervalo livre de doença.[40-42]

Habitualmente, a ressecção de 20% do parênquima mamário é considerada o limite para a realização da cirurgia conservadora. Contudo, com o crescimento de técnicas de oncoplástia e a possibilidade de simetrização simultânea em muitos casos, um maior volume pode ser ressecado, e a mastectomia pode ser evitada.[39-42]

Ademais, a marcação do leito tumoral com clipes metálicos após as ressecções locais tem sido estimulada para facilitar o planejamento radioterápico e aumentar a precisão do boost na radioterapia, diminuindo a recidiva local. Com o advento de modernas técnicas de RT, tridimensional conformacional ou com modulação de intensidade do feixe – IMRT, é possível proteger satisfatoriamente os órgãos sadios adjacentes (coração, pulmões, esôfago, medula e pele), com uma distribuição de dose mais homogênea, reduzindo a toxicidade aguda e crônica do tratamento.

A terapia adjuvante para o câncer de mama pode envolver irradiação local, terapia sistêmica com agentes citotóxicos, agentes moleculares direcionados ou qualquer combinação desses.[43]

Nas pacientes com mutações patogênicas de alta penetrância, a mastectomia bilateral deve ser oferecida às pacientes, pois está associada à melhor sobrevida. Nas pacientes com síndrome de Li Fraumeni (mutação do gene *TP53*), o tratamento conservador não deve ser realizado, pelo risco de indução de sarcomas na mama após radioterapia.

O carcinoma ductal *in situ* é tratado com ressecção segmentar com obtenção de margens livres de 2 mm, associado à radioterapia pós-operatória e a tamoxifeno 20 mg/dia ou 10 mg em dias alternados por 5 anos no caso de RE positivo. A mastectomia é indicada em casos de carcinoma ductal *in situ* extenso e, nesses casos, deve ser realizada a pesquisa do linfonodo sentinela.

Em pacientes tratadas de câncer de mama com intenção curativa, o seguimento deve ser realizado por exame físico periódico e mamografia 6 meses após o término da radioterapia no tratamento conservador e anualmente a partir de então. Nas pacientes que se submeteram à mastectomia, a mamografia deve ser realizada na mama contralateral 1 ano após o término do tratamento. Não há benefícios na adição de outros exames de imagem e não devem ser solicitados marcadores tumorais, tomografias, ultrassonografias, radiografias, cintilografia e PET CT em pacientes assintomáticas. A solicitação deve ser direcionada com os sinais e/ou sintomas de recidiva da doença.

7. PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

Além do controle das variáveis modificáveis citadas acima, tem-se intervenções específicas para pacientes com teste genético positivo para mutação em *BRCA*[5]. A mastectomia redutora de risco deve ser oferecida para tais indivíduos, uma vez que o risco de CM em mulheres de alto risco pode ser reduzido em até 90% após o procedimento. A cirurgia deve ser realizada de

preferência antes dos 35 anos de idade após definição da prole.[24] A ooforectomia profilática na pré-menopausa também é uma opção a ser discutida com a paciente, uma vez que se associa com diminuição de até 50% da incidência de CM, nas pacientes com mutação do gene *BRCA 1,* deve ser realizada entre 35-40 anos, e nas com mutação de *BRCA2*, dos 40-45 anos de idade.[44]

Resultados semelhantes são observados para ooforectomia ou ablação ovariana em mulheres normais na pré-menopausa e em mulheres com risco aumentado de câncer de mama resultante de irradiação torácica. Contudo a castração pode causar o início abrupto das alterações típicas do período menopausal, podendo haver redução da qualidade de vida e da saúde da paciente.[45] Nesse sentido, é fundamental que uma sólida relação médico-paciente seja estabelecida de forma a permitir que o paciente, a partir da plena compreensão da fisiopatologia da doença e dos potenciais efeitos colaterais do tratamento, sinta-se seguro para optar, ou não, por ele. A reposição hormonal pode ser considerada nesse contexto, desde que a paciente não tenha tido diagnóstica com câncer de mama.

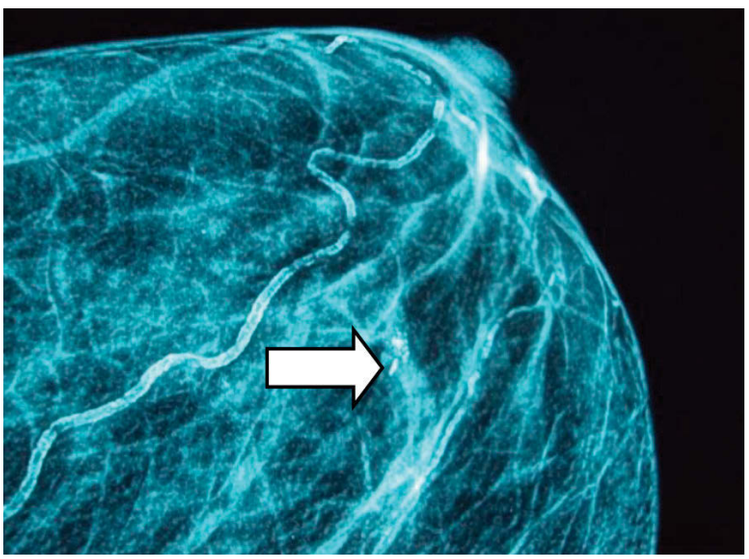


Figura 1. Mamografia com microcalficações agrupadas pleomórficas, biópsia demonstrou tratar-se de carcinoma ductal *in situ*. Paciente foi tratada com ressecção segmentar, radioterapia e tamoxifeno por 5 anos. Mais recentemente, um estudo italiano demonstrou que o tamoxifeno 10 mg em dias alternados por 3 anos apresentou os mesmos resultados do que a terapêutica com 20 mg.

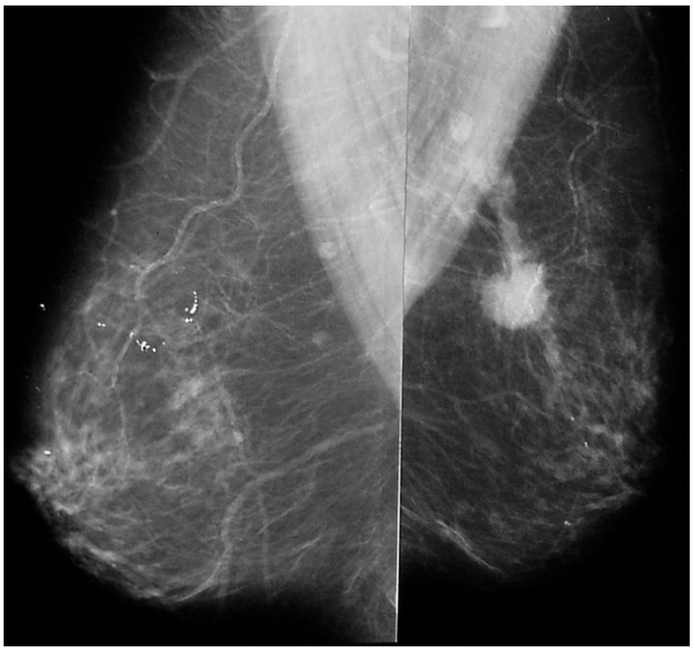


Figura 2. Mamografia mostrando um nódulo hiperdenso, irregular no QSL mama esquerda. A biópsia demonstrou tratar-se de um carcinoma invasivo tipo não especial.

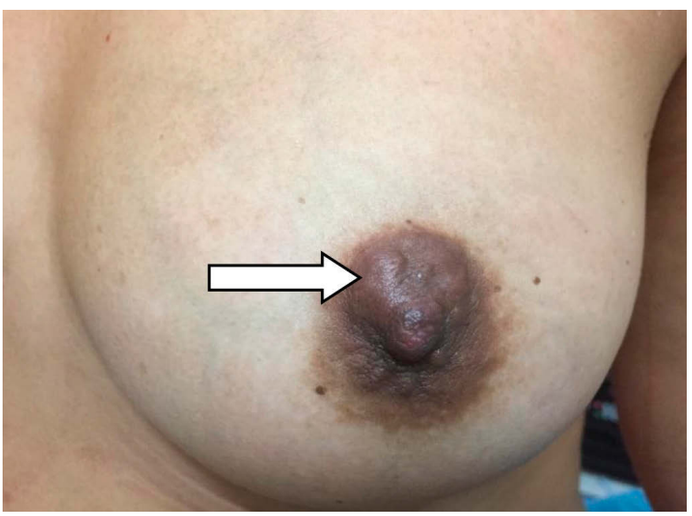


Figura 3: Carcinoma de mama invasivo periareolar. Paciente referiu o surgimento do nódulo há 3 meses com aumento progressivo.

Figura 4. Doença de Paget destruindo toda a aréola, evolução de mais de 12 meses. Prurido persistente na papila mamária deve ser investigado com biópsia.

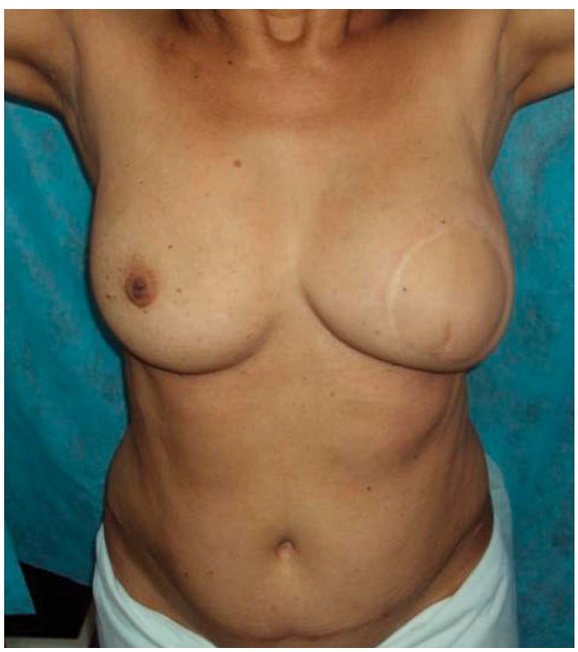


Figura 5. Mastectomia esquerda e reconstrução mamária com TRAM e prótese.

Figura 6. Tratamento conservador câncer de mama e reconstrução com retalho torácico lateral.

Figura 7. Carcinoma inflamatório da mama direita.

Figura 8. Carcinoma de mama durante a gravidez. Les*ão sólida cística extensa da mama que faz diagnóstico diferencial com abscesso mamário.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IARC. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Day: Breast cancer overtakes lung cancer in terms of number of new cancer cases worldwide. IARC showcases key research projects to address breast cancer. Press release 294 [Internet]. 2021 [acesso em 2021 julho 31]. Disponível em: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2021/02/pr294_E.pdf

2. INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. [Internet] Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//... Acesso em: 12 maio 2021

3. INCA. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estatísticas de câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer. Acesso em: 12 maio 2021.

4. INCA. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil [Internet]. 2017 [acesso em 2021 julho 31]; 3,Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/sumario-diretrizes-detecao-precoce-mama-2017.pdf. Acesso em: 12 maio 2021.

5. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN: Male breast cancer. Revista Lancet 367 [Internet]. 2006 [acesso em 2021 julho 31]; 367:595-604. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(06)68226-3/fulltext

6. Winters, S., Martin, C., Murphy, D., &Shokar, N. K. (2017). Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Approaches to Understanding Breast Cancer [Internet]. 2017 [acesso em 2021 julho 31]; 1–32. Disponível em: doi:10.1016/bs.pmbts.2017.07.002

7. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018 [Internet]. 2017 [acesso em 2021 julho 31]; Disponível em: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf.

9. Sachdev, J. C., Sandoval, A. C., & Jahanzeb, M. (2019). Update on Precision Medicine in Breast Cancer. Cancer Treatment and Research [Internet]. 2019 [acesso em 2021 julho 31]; 45–80. Acesso em: 2021 julho 31 doi:10.1007/978-3-030-16391-4_2.

10. National Cancer Institute.Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version. Diponível em: https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq#_1996_toc. Acesso em: 2021 julho 31.

11. Merino Bonilla, J. A., Torres Tabanera, M., & Ros Mendoza, L. H. (2017). El cáncer de mama em el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. Radiología [Internet]. 2017 [acesso em 2021 julho 31], 59(5): 368–379. Disponível em: doi:10.1016/j.rx.2017.06.003)

12. Elias, S. G Adams, A., Wisner, D. J., Esserman, L. J., van't Veer, L. J., Mali, W. P., et al (2014). Imaging features of HER2 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers &prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology [Internet]. 2014 [acesso em 2021 julho 31]; 23(8): 1464–1483. Disponível em: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1170

13. Podo, F. et al. (2010). Triple-negative breast cancer: present challenges and new perspectives. Molecular oncology[Internet]. 2006 [acesso em 2021 maio 12] 4(3), 209–229. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.006

14. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011;22(8):1736-47

15. Tiezzi, Daniel Guimarães. Epidemiologia do câncer de mama. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [Internet]. 2009 [acesso em 2021 julho 31]; 31(5):. 213-215. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0100-72032009000500001

16. FerlayJ,et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. Lancet [Internet]. 2016 [acesso em 202 julho 31]; 389: 847-860. Lancet. 2016;389:847–860. Disponível em: http://globocan.iarc.fr

17. Franco-Marina, F., López-Carrillo, L., Keating, N. L., Arreola-Ornelas, H., & Marie Knaul, F. (2015). Breast cancer age at diagnosis patterns in four Latin American Populations: A comparison with North American countries. Cancerepidemiology[Internet]. 2015 [acesso em 2021 julho 31], 39(6), 831–837. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.004

18. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, Sun P, Narod A. Diferences In breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. JAMA[Internet]. 2015 [acesso em 2021 julho 31]; 313(2), 165–173.) Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25585328/

19. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics: convergence of incidence rates between black and white women. Cancer J Clin [Internet], 2016 [acesso em 2021 julho 31]; 1, 31–42. Disponível: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26513636/

20. Col: Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 360 [Internet]. 2002 [acessoem 2021 maio 13]; 9328), 187-95. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12133652/

21. Chen, W. Y., Rosner, B., Hankinson, S. E., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. JAMA [internet]. 2011 [acesso 2021 julho 31]; 306(17): 1884–1890. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2011.1590

22. Shantakuma S, Terry MB, Paykin A, et al. Age and menopausal effects of hormonal birth control and hormone replacement therapy in relation to breast cancer risk. AmJEpidemiol.[Internet]. 2007[acesso 2021 julho 31]; 165(10):1187–1198. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17337757/

23. Nelson HD, et al. Risk Factors For Breast Cancer For Men Aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med[Internet]. 2012 [acesso em 2021 julho 31]; 156 (9): 635–648. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547473/

24. Coughlin SS, Uhler RJ, Richards T, Wilson KM. Breast and cervical cancer screening practices among Hispanic and non-Hispanic women residing near the United States- Mexico border, 1999–2000. Fam CommunHealth[Internet]. 2003 [acesso em 2021 julho 31]; 26(2):130–139. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12802118/

25. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials.JAMA. 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040

26. Alberti KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation [Internet] 2009[acesso em 2021 31 julho]; 120(16): 1640– 1645. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&

27. HealthyPeople.gov. General Health Status Healthy People 2020; 2014. Disponível em http://healthypeople.gov/2020/about/genhealthabout.aspx#physically

28. Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. IntJEpidemiol [Internet] 2012 [acesso em 2021 julho 31]; 41:1338–1353. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22634869/.

29. Vieira SC, Araújo ALN. Controversiais em cancer de mama. Edufpi 2018: 438.

30. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, Rahmati M, Mirzaei H, Kianmehr M. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. J Cell Physiol. 2018 Jul; 233(7):5200-5213. doi: 10.1002/jcp.26379. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29219189.

31. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl ComprCancNetw. 2018 Nov;16(11):1362-1389. doi: 10.6004/jnccn.2018.0083. PMID: 30442736.

32. Throckmorton AD, Rhodes DJ, Hughes KS, Degnim AC, Dickson-Witmer D. DenseBreasts: What Do OurPatientsNeedto Be ToldandWhy? Ann SurgOncol. 2016; 23(10):3119-27

33. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. Sensors (Basel). 2017 Jul 5;17(7):1572. doi: 10.3390/s17071572. PMID: 28678153; PMCID: PMC5539491

34. Budny A, Starosławska E, Budny B, Wójcik R, Hys M, Kozłowski P, Budny W, Brodzik A, Burdan F. Epidemiologiaorazdiagnostykarakapiersi [Epidemiology and diagnosis of breast cancer]. Pol MerkurLekarski. 2019 May 27;46(275):195-204. Polish. PMID: 31152530.

35. Masataka S, Tadahiko S, Hiroji I. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group), Japanese Journal of Clinical Oncology, 2019;49(3):228-231, https://doi.org/10.1093/jjco/hyy182

36. Andrade WP. Breast cancer: TNM 8th Edition: major changes and implications in clinical practice. Braz J Oncol. 2018;14(48):1-13.

37. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. Pharm Nanotechnol. 2019;7(1):3-23. doi: 10.2174/2211738507666190122111224. PMID: 30666921; PMCID: PMC6691849.

38. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019 Jan 22;321(3):288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323. PMID: 30667505.

39. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).. Effects o radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year sur- CÂNCER DE MAMA 97 vival: an overview of the randomisedtrials.Lancet 2005 ;366(9503):2087-106.

40. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparingbreast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002 ;347(16):1227-32.

41. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGaleP, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, EwertzM,Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapyafter breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15- year breast cancerdeath: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomisedtrials. Lancet 2011; 378(9804):1707-16.

42. Fischer B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347 (16): 1233-41.

43. Braunstein LZ, Bellon JR. Contemporary Issues in Breast Cancer Radiotherapy. Hematol Oncol Clin North Am. 2020 Feb;34(1):1-12. doi: 10.1016/j.hoc.2019.08.014. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31739937.

44. Hartmann LC, at al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med [Internet] 1999 [acesso em 2021 julho 31]; 340:77-84. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9887158/

45. Hartmann LC, at al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J NatlCancerInst [Internet] 2001 [acesso em 2021 julho 31]; 93:1633-1637. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11698567/

CAPÍTULO 35

CHOOSING WISELY EM GINECOLOGIA

Danilo Rafael da Silva Fontinele
Sabas Carlos Vieira

O Choosing Wisely é uma iniciativa da Fundação American Board of Internal Medicine Foundation (ABIM), que busca promover um diálogo entre os médicos e os pacientes para evitar exames médicos, tratamentos e procedimentos desnecessários.[1] A missão do *Choosing Wisely* é promover conversas entre médicos e pacientes, a fim de que os cuidados sejam apoiados por evidências científicas consistentes, que mitiguem riscos e que sejam verdadeiramente necessários.[1]

Alguns exames médicos, tratamentos e procedimentos oferecem poucos benefícios aos pacientes em termos de sobrevida ou qualidade de vida. Em alguns casos, eles podem até mesmo causar danos fatais. Para tanto, é fundamental uma conversa entre o médico e o paciente sobre os riscos e os benefícios de cada conduta preconizada.[1]

A partir de 2012, organizações médicas nacionais nos Estados Unidos da América que representam médicos especialistas pediram a seus membros que identificassem testes ou procedimentos comumente usados em sua área, cuja necessidade deveria ser questionada e discutida.[1]

A seguir apresentaremos algumas recomendações do Choosing Wisely para a Ginecologia, algumas inclusive são reforçadas por mais de uma Sociedade médica (tradução livre):[2]

1. Não rastreie a infecção pelo vírus do herpes simples genital em adultos assintomáticos, incluindo mulheres grávidas (Academia Americana de Médicos de Família).

O teste sorológico para infecção por herpes simples genital tem baixa especificidade e uma alta taxa de falso-positivo, e nenhum teste confirmatório está disponível atualmente. Os testes sorológicos não podem determinar o local da infecção. Um teste positivo pode causar ansiedade e perturbação dos relacionamentos pessoais.[3,4]

2. Não realize exames pélvicos em mulheres não grávidas assintomáticas, a menos que seja necessário para rastreamento adequado para câncer cervical (Academia Americana de Médicos de Família).

Os exames de rastreamento pélvico, exceto para fins de rastreamento do câncer cervical em intervalos recomendados, não levaram à redução de mortalidade ou morbidade e expõem as mulheres assintomáticas a testes invasivos desnecessários. Os exames pélvicos de triagem adicionam custos desnecessários ao sistema de saúde, incluindo despesas com avaliações de resultados falso-positivos, e podem até levar a cirurgias desnecessárias.[5,6]

3. Evite a laparotomia para o manejo de doenças não malignas quando a cirurgia for indicada e uma abordagem minimamente invasiva for exequível (Associação de Cirurgia Ginecológica minimamente Invasiva).

A seleção de uma abordagem minimamente invasiva deve ser adaptada à seleção do paciente, à habilidade do cirurgião e à disponibilidade do equipamento, levando em consideração uma proposta de tratamento que seja econômica e com o menor risco de complicações.[7,8]

4. Não realize ooforectomia de rotina em mulheres na pré-menopausa submetidas à histerectomia por indicações não malignas e com baixo risco de câncer de ovário (Associação de Cirurgia Ginecológica minimamente Invasiva).

Fora de populações de alto risco, a associação de ooforectomia com aumento da mortalidade na população em geral tem implicações substanciais, particularmente no que se refere a taxas mais altas de doença cardíaca coronária e morte cardiovascular. Os riscos em longo prazo associados à salpingo-ooforectomia são mais pronunciados em mulheres com menos de 45-50 anos de idade, sendo a conservação ovariana até os 65 anos benéfica.[9,10]

NOTA DOS AUTORES: em pacientes sem desejo reprodutivo que se submetem à cirurgia ginecológica por condições benignas, deve ser discutida a realização da salpingectomia bilateral. Essa conduta diminui em 50% o risco de câncer de ovário, que se origina de lesões intraepiteliais tubárias.

5. Não administre antibióticos profiláticos rotineiramente em procedimentos laparoscópicos de baixo risco (Associação de Cirurgia Ginecológica minimamente Invasiva).

O uso de antibióticos profiláticos em mulheres submetidas à cirurgia ginecológica é frequentemente inconsistente com as diretrizes publicadas. Para essas pacientes, os resultados potenciais são o uso significativo de recursos e a facilitação da resistência antimicrobiana.[11,12]

6. Evite a remoção de pólipos endometriais sem visualização direta quando a orientação histeroscópica estiver disponível e puder ser realizada com segurança (Associação de Cirurgia Ginecológica minimamente Invasiva).

A remoção sem o auxílio de visualização direta deve ser evitada devido à sua baixa sensibilidade e valor preditivo negativo de remoção bem-sucedida em comparação com a polipectomia histeroscópica.[13-15]

NOTA DOS AUTORES: em pacientes assintomáticas, a realização de ultrassonografia transvaginal de rotina não traz nenhum benefício, mas pode diagnosticar pólipos endometriais assintomáticos, podendo culminar com estresse para a paciente e procedimentos desnecessários.

7. Evite o uso indevido de opioides sem comprometer o cuidado por meio da educação, prescrição responsável de opioides e advocacia (Associação de Cirurgia Ginecológica minimamente Invasiva).

Deve-se educar e rastrear os fatores de risco para o uso indevido de opioides e acompanhar os pacientes em terapia crônica com opioides para quaisquer sinais de uso indevido.[16,17]

8. Não faça o diagnóstico de Síndrome de Congestão Pélvica na TC ou RM, a menos que os pacientes atendam aos critérios clínicos e de imagem (Colégio Americano de Radiologia).

As veias pélvicas dilatadas podem ser um achado incidental, clinicamente insignificante na TC e na RM, ou pode refletir a síndrome da congestão pélvica. Na última condição, as veias pélvicas dilatadas e o refluxo venoso são responsáveis por uma série de sintomas, incluindo dor crônica com mais de 6 meses de duração. Os radiologistas devem estar cientes dos critérios estabelecidos para sugerir esse diagnóstico na TC e na RM.[18-20]

9. Não realize citologia vaginal (teste de Papanicolau) ou rastreamento de HPV em pacientes que fizeram histerectomia (com remoção do colo do útero) e não têm histórico de lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) ou câncer (Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical).

O câncer vaginal após a histerectomia é muito raro. O rastreamento dessas mulheres têm mais probabilidade de descobrir mudanças benignas que estimulam o teste invasivo do que prevenir o câncer. A vigilância contínua é recomendada para pacientes que fizeram histerectomia e têm história de lesão intraepitelial de alto grau ou câncer nos últimos 25 anos, pois o risco de câncer vaginal permanece elevado. A avaliação vaginal também pode ser indicada na presença de câncer vulvar associado ao HPV.[21]

10. Não faça triagem cervical anual (teste de Papanicolau, triagem de HPV ou cotesting) em pacientes assintomáticas que tiveram resultados de triagem adequados e normais, e têm um sistema imunológico normal (Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical).

Com base em estudos de modelagem de intervalos de 3 ou 5 anos, os intervalos de triagem devem ser maiores que 1 ano, mas a evidência atual não apoia um intervalo de triagem maior do que 3 anos.[22,23]

11. Evite o tratamento de NIC 1 em mulheres com menos de 25 anos (Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical).

NIC 1 é a manifestação histológica da infecção por HPV e, como a infecção por HPV em mulheres jovens apresenta uma alta taxa de regressão, não há justificativa para o tratamento. É incomum que essas lesões progridam.[24-26]

12. Não solicite testes de triagem para tipos de HPV de baixo risco (Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical).

Não há função para o teste de tipos de HPV de baixo risco para rastreamento do câncer cervical ou acompanhamento do paciente para resultados anormais. A identificação de um tipo de HPV de baixo risco não altera o manejo ou tratamento do paciente.[27]

13. Não realize citologia cervical (teste de Papanicolau) ou rastreamento de HPV em pacientes com menos de 21 anos de idade com sistema imunológico normal (Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical).

O câncer cervical é raro em adolescentes, e o rastreamento não parece diminuir esse risco. O rastreamento do câncer do colo do útero em adolescentes os expõe aos perigos potenciais de exames, biópsias e procedimentos desnecessários.[28]

14. Não transfunda rotineiramente pacientes hospitalizados estáveis assintomáticos com um nível de hemoglobina maior que 7 – 8 g/l (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas).

Os limites arbitrários de hemoglobina ou hematócrito não devem ser usados como o único critério para transfusões de concentrado de hemácias.[29]

15. Evite usar cirurgia laparoscópica robótica assistida para doença ginecológica benigna quando for viável usar uma abordagem laparoscópica convencional ou vaginal (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas).

As evidências mostram que a cirurgia laparoscópica assistida por robótica tem tempos de operação semelhantes ou mais longos e custos associados mais elevados. Para outros aspectos, possui benefício similar à cirurgia não robótica.[30,31]

16. Não realize ultrassom pélvico em mulheres de risco médio para fazer a triagem de câncer de ovário (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas).

O valor preditivo positivo do rastreamento para câncer de ovário é baixo, e a maioria das mulheres com um resultado de teste de rastreamento positivo terá um resultado falso-positivo. O rastreamento anual com ultrassonografia transvaginal em mulheres não reduz o número de mortes por câncer de ovário.[32,33]

17. Evite remover ovários na histerectomia em mulheres na pré-menopausa com risco normal de câncer (Sociedade Americana de Uroginecologia).

Para mulheres com risco médio de câncer de ovário que estão se submetendo a uma histerectomia por doenças benignas, a decisão de realizar a salpingooforectomia bilateral deve ser individualizada após consentimento informado apropriado.[34]

18. Não obtenha níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) em mulheres na faixa dos 40 anos para identificar a transição da menopausa como causa de sangramento menstrual irregular ou anormal (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva).

O nível de FSH não prevê quando ocorrerá a transição para a menopausa, nem diagnostica que ela começou ou fornece garantias de que a contracepção não é mais necessária. Se não houver outras causas de sangramento irregular ou anormal, o tratamento para essas mulheres não mudará com base no nível de FSH.[35,36]

19. Não obtenha um cariótipo como parte da avaliação inicial para amenorreia (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva).

Um cariótipo não é indicado como teste inicial para amenorreia, pois não é um teste de triagem. No entanto é indicado para avaliar melhor a etiologia de um hormônio folículo-estimulante (FSH) elevado em uma mulher com menos de 40 anos de idade ou na presença de achados físicos sugestivos de distúrbios do desenvolvimento sexual.[37-38]

20. Não recomenda radiação após histerectomia para pacientes com câncer de endométrio com doença de baixo risco (Sociedade Americana de Radiologia Oncológica).

Estudos de meta-análise de radioterapia para câncer de endométrio de baixo risco demonstram aumento dos efeitos colaterais sem benefício na sobrevida geral em comparação com a cirurgia isolada.[39-40]

21. Não realize testes imunológicos como parte da avaliação de infertilidade de rotina (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva).

Embora os fatores imunológicos possam influenciar a implantação inicial do embrião, o teste imunológico de rotina de casais com infertilidade é caro e não prevê o resultado da gravidez.[41-42]

22. Não solicite testes de trombofilia rotineiramente em pacientes submetidos a uma avaliação de infertilidade de rotina (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva).

Esse teste não faz parte do teste de infertilidade em alguém que não tem histórico de sangramento ou coagulação anormal e na ausência de qualquer histórico familiar. Além disso, o teste é caro e existem riscos associados aos tratamentos propostos, que também não seriam indicados nessa população de rotina.[43-44]

23. Não realize um teste pós-coito para avaliar a infertilidade (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva).

O teste pós-coito tem baixa reprodutibilidade e seu valor preditivo para a gravidez não é melhor do que o acaso. Utilizar o teste pós-coito leva a mais testes e a tratamentos, mas não produz nenhuma melhora nas taxas cumulativas de gravidez.[45-46]

24. Não realize laparoscopia diagnóstica de rotina para avaliação de infertilidade inexplicada (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva).

A laparoscopia diagnóstica de rotina não deve ser realizada, a menos que haja suspeita de doença pélvica com base na história clínica, um exame pélvico anormal ou anormalidades identificadas com testes menos invasivos. Em pacientes com histerossalpingografia normal ou com a presença de tubo patente unilateralmente, a laparoscopia diagnóstica geralmente não altera a recomendação inicial de tratamento.[47-48]

25. Não retarde os cuidados paliativos de nível básico para mulheres com câncer ginecológico avançado ou recidivante e, quando apropriado, encaminhe para medicina paliativa de nível especializado (Sociedade de Oncologia Ginecológica).

Os cuidados paliativos podem e devem ser administrados em paralelo com as terapias direcionadas ao câncer em pacientes apropriados.[49-50]

26. Evite exames de imagem de rotina para vigilância do câncer em mulheres com câncer ginecológico, especificamente câncer de ovário, endométrio, cervical, vulvar e vaginal (Sociedade de Oncologia Ginecológica).

Na ausência de sintomas ou aumento dos marcadores tumorais, as imagens mostraram baixo rendimento na detecção de recorrência ou impacto na sobrevida geral.[51-52]

NOTA DOS AUTORES: é muito comum na prática clínica a solicitação de imagem nestes cenários (US, CT, RM, PET-CT). É importante uma boa história clínica, exame clínico apropriado e solicitar exames de imagem somente se houver suspeita de recidiva. A dosagem de CA 125, por exemplo, está associada à antecipação de sofrimento, ao aumento do tempo de quimioterapia e à internação, sem nenhum impacto na sobrevida.

27. Não realize a colposcopia em pacientes tratadas para câncer cervical com testes de Papanicolau de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) ou menos (Sociedade de Oncologia Ginecológica).

A colposcopia para anormalidades de baixo grau não detecta recorrência, a menos que haja uma lesão visível e não é custo-efetiva.[53-54]

28. Não realize testes de Papanicolau para vigilância de mulheres com histórico de câncer de endométrio (Sociedade de Oncologia Ginecológica).

O teste de Papanicolau da parte superior da vagina em mulheres tratadas para câncer de endométrio não melhora a detecção de recorrência local. O esfregaço de Papanicolau falso-positivo nesse grupo pode levar a procedimentos desnecessários, como colposcopia e biópsia.[55-56]

29. Não rastreie mulheres de baixo risco com CA-125 ou ultrassonografia para câncer de ovário(Sociedade de Oncologia Ginecológica).

CA-125 e ultrassonografia pélvica/transvaginal em mulheres assintomáticas de baixo risco não levaram ao diagnóstico de câncer de ovário nos estágios iniciais da doença ou reduziram a mortalidade por câncer de ovário. Resultados falso-positivos de qualquer um dos testes pode levar a procedimentos desnecessários, que apresentam riscos de complicações.[57]

30. Não exija um exame pélvico ou outro exame físico para prescrever medicamentos anticoncepcionais orais (Academia Americana de Médicos de Família).

Os dados não suportam a necessidade de realizar um exame pélvico ou das mamas para prescrever medicamentos anticoncepcionais orais. A contracepção hormonal pode ser fornecida com segurança com base no histórico médico e na medição da pressão arterial.[58-59]

31. Não faça o rastreamento do câncer do colo do útero em mulheres com mais de 65 anos de idade que tenham feito o rastreamento adequado anteriormente e que não apresentem alto risco de desenvolver câncer do colo do útero (Academia Americana de Médicos de Família).

O rastreamento do câncer do colo do útero em mulheres com mais de 65 anos de idade que fizeram o rastreamento prévio adequado e não apresentam alto risco oferece pouco ou nenhum benefício.[60]

32. Não realize testes de HPV de baixo risco (Sociedade Americana de Patologia Clínica).

A presença de HPV de alto risco leva a exames mais frequentes ou investigação mais agressiva. Não há indicação médica para o teste de HPV de baixo risco porque a infecção não está associada à progressão da doença e não há tratamento ou mudança de terapia indicada quando o HPV de baixo risco é identificado.[61]

33. Não faça exames para detectar câncer de ovário em mulheres assintomáticas com risco médio (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas).

O rastreamento de mulheres assintomáticas com nível sérico de CA-125 e/ou ultrassonografia transvaginal podem detectar câncer de ovário em um estágio mais precoce do que pode ser detectado na ausência de rastreamento. Devido à baixa prevalência de câncer de ovário e à natureza invasiva das intervenções necessárias após um teste de rastreamento positivo, os danos potenciais do rastreamento superam os benefícios potenciais.[62]

34. Não trate pacientes com displasia leve com menos de 2 anos de duração (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas).

A displasia leve (Neoplasia Intraepitelial Cervical [NIC 1]) está associada à presença do Papilomavírus humano (HPV), que não requer tratamento em mulheres de risco médio. A maioria das mulheres com NIC 1 na biópsia tem uma infecção transitória por HPV que geralmente desaparece em menos de 12 meses e, portanto, não requer tratamento.[63]

35. Não realize exames de citologia cervical anual de rotina (testes de Papanicolau) em mulheres de 30 a 65 anos de idade (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas).

Em mulheres de risco médio, o rastreamento de citologia cervical anual mostrou não oferecer nenhuma vantagem sobre o rastreamento realizado em intervalos de 3 anos. No entanto, uma visita de uma mulher em estado de saúde deve ocorrer anualmente para as pacientes com seu médico para discutir preocupações e problemas, e ter uma triagem apropriada com a consideração de um exame pélvico.[64]

36. Não faça o teste de Papanicolau em mulheres com menos de 21 anos ou que fizeram histerectomia por doença benigna (Academia Americana de Médicos de Família).

A maioria das anormalidades observadas em adolescentes regride espontaneamente, portanto o exame de Papanicolau para essa faixa etária pode levar à ansiedade desnecessária, testes adicionais e custos. O esfregaço de Papanicolau não é útil em mulheres após histerectomia em doença benigna e há poucas evidências de melhores resultados.[65]

37. Não recomende exames de imagem de acompanhamento para cistos anexiais clinicamente inconsequentes (Colégio Americano de Radiologia).

Cistos simples e cistos hemorrágicos em mulheres em idade reprodutiva são quase sempre fisiológicos. Pequenos cistos simples em mulheres na pós-menopausa são comuns e clinicamente irrelevantes. Após uma ultrassonografia de boa qualidade em mulheres em idade reprodutiva, não recomendamos o acompanhamento de um corpo lúteo clássico ou cisto simples <5 cm no maior diâmetro.[66]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em 2022, o movimento Choosing Wisely completou 10 anos, e os desafios para sua incorporação na prática clínica ainda é um desafio a ser superado. Por um lado, existe uma pressão por parte dos pacientes que estão mais bem informados e desejam realizar todos os exames possíveis como medida de prevenção e diagnóstico precoce de doenças e, com isso, evitar desfechos desfavoráveis e até mesmo a morte. No outro corner, a indústria farmacêutica e de equipamentos apresenta novidades todos os dias que são propagandeadas aos médicos e nas mídias sociais como solução definitiva para vários cenários. Um exemplo típico é que a cirurgia robótica é melhor em todos os cenários, no entanto os estudos não têm ratificado essa afirmação. Isso também é verdade com ganhos clínicos irrelevantes, com a utilização de vários quimioterápicos em câncer metastático.

A deterioração da relação médico-paciente com institucionalização do paciente, em que, na maioria das vezes, ele não tem um médico de confiança, piorou ainda mais o cenário. A escuta por parte do médico das queixas do paciente é a partir de uma anamnese e exame físico apropriado. Elaborar uma hipótese diagnóstica e só então solicitar os exames complementares é a forma adequada do exercício da medicina. Entretanto, o que se vê com frequência é o paciente já trazer uma lista dos exames que deseja realizar, pois consultou o "dr. Google" e está plenamente convencido de que precisa realizá-los.

Como podemos contribuir para mudar esse cenário?

Devemos ser empáticos com todos os pacientes, independente de suas demandas. Explicar de forma que ele entenda benefícios absolutos de determinada conduta e os riscos envolvidos. Os médicos devem sempre questionar os benefícios absolutos dos exames e as intervenções que estão sendo propostas ou solicitadas pelo paciente. Na maioria das vezes, uma conversa franca, mostrando as evidências científicas disponíveis, é suficiente para que o médico proponha as medidas que realmente trazem benefícios para o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choosing wisely. Disponível em: https://www.choosingwisely.org/. Acesso em: 25 de julho de 2021.

2. Choosing wisely Gynecology. Disponível em: https://www.choosingwisely.org/topic-area/gynecology/. Acesso em: 25 de julho de 2021.

3. American Academy of Family Physicians Clinical Preventive Services Recommendation: The AAFP recommends against routine serological screening for genital herpes simplex virus (HSV) infection in asymptomatic adolescents and adults, including those who are pregnant. (2016) http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/genital-herpes.html

4. Serologic Screening for Genital Herpes: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Feltner C, Grodensky C, Ebel C, Middleton JC, Harris RP, Ashok M, Jonas DE JAMA. 2016;316(23):2531.

5. AAFP Clinical Preventive Service Recommendation: The AAFP recommends against screening pelvic exams in asymptomatic women. (2017) http://www.aafp.org/patient-care/clinicalrecommendations/all/screening-pelvic-exam.html

6. Annals of Internal Medicine: Screening Pelvic Examination in Adult Women: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians (Endorsed by the AAFP) http://annals.org/aim/fullarticle/1884537/screening-pelvic-examination-adult-women-clinical-practice-guideline-from-american

7. Gala R et al. Systematic Review of Robotic Surgery in Gynecology: Robotic Techniques Compared with Laparoscopy and Laparotomy, J Minim Invasive Gynecol. 2014 May-Jun;21(3):353-61.

8. ACOG Committee Opinion: Choosing the Route of Hysterectomy for Benign Disease, Number 701, June 2017

9. Evans EC et al. Salpingo-oophorectomy at the time of Benign Hysterectomy. ObstetGynecol2016;128:476-485.

10. Parker WH et al. Long-term Mortality Associated with Oophorectomy versus Ovarian Conservation in the Nurses' Health Study, ObstetGynecol 2013;121(4):709-716.

11. Wright J et al. Use of Guideline Based Antibiotic Prophylaxis in Women Undergoing Gynecologic Surgery, ObstetGynecol 2013; 122:1145-1153.

12. ACOG Practice Bulletin: Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures, Number 104 May 2009 (Reaffirmed 2016)

13. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 19, No 1, January/February 2012.

14. Bettocchi et al. Diagnostic Inadequacy of Dilatation & Curettage, FertilSteril 2001;75:803-805.

15. Svirsky R et al. Can We Rely on Blind Endometrial Biopsy for Detection of Focal Intrauterine Pathology?, Am J ObstetGynecol 2008;199:115.e1-115.e3.

16. Phillips DM. JCAHO pain management standards are unveiled. JAMA 2000;284:428-429.

17. Dowell, T.M. Haegerich, R. Chou, CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016, MMWR Recomm. Rep. 65 (1) (2016)

18. Coakley FV, Varghese SL, Hricak H. CT and MRI of pelvic varices in women. J Comput Assist Tomogr. 1999 May-Jun;23(3):429-34. PubMed PMID: 10348450.

19. Rozenblit AM, Ricci ZJ, Tuvia J, Amis ES Jr. Incompetent and dilated ovarian veins: a common CT finding in asymptomatic parous women. AJR Am J Roentgenol. 2001 Jan;176(1):119-22. PubMed PMID: 11133549.

20. Hiromura T, Nishioka T, Nishioka S, Ikeda H, Tomita K. Reflux in the left ovarian vein: analysis of MDCT findings in asymptomatic women. AJR Am J Roentgenol. 2004 Nov;183(5):1411-5. PubMed PMID: 15505313.

21. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Cervical Cancer Screening and Prevention. Practice Bulletin #157. ObstetGynecol 2016;127:e1–20

22. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. Arch Intern Med. 2008; 168:1881–1889.

23. Kulasingam, S.; Havrilesky, L.; Ghebre, R.; Myers, E. Screening for Cervical Cancer: A DecisionAnalysis for the US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011. AHRQ Publication No.11-05157-EF

24. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol. 2013;121:829-46.

25. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. Lancet. 2004;364:1678-83.

26. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:1406-12.

27. Lee JW, Berkowitz Z, Saraiya M. Low-risk human papillomavirus testing and other nonrecommended human papillomavirus testing practices among U.S. health care providers. Obstet Gynecol. 2011 Jul;118(1):4-13.

28. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology et al. Am J Clin Pathol. 2012 Apr;137(4):516-42.

29. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2012;157:49–58.

30. Liu H, Lawrie TA, Lu DH, Song H, Wang L, Shi G. Robot-assisted surgery in gynaecology. Cochrane Database Syst Rev. 2014, Dec 10;12: CD011422.

31. AAGL position statement: Robotic-assisted laparoscopic surgery in benign gynecology. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. J Minim Invasive Gynecol. 2013 Jan-Feb;20(1):2-9.

32. Moyer VA. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2012;157:900–4.

33. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetriciangynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2011 Mar;117(3):742-6.

34. Berek JS, Chalas E, Edelson M, Moore DH, Burke WM, Cliby WA, Berchuck A; Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2010 Sep;116(3):733-43.

35. Paramsothy P, Harlow SD, Greendale GA, Gold EB, Crawford SL, Elliott MR, Lisabeth LD, Randolph JF Jr. Bleeding patterns during the menopausal transition in the multi-ethnic Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): a prospective cohort study. BJOG. 2014 Nov;121(12):1564–73.

36. Harlow SD, Lin X, Ho MJ. Analysis of menstrual diary data across the reproductive life span applicability of the bipartite model approach and the importance of within-woman variance. J Clin Epidemiol. 2000 Jul;53(7):722–33.

37. Baker VL. Primary ovarian insufficiency in the adolescent. CurrOpinObstet Gynecol. 2013 Oct;25(5):375-81.

38. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. FertilSteril. 2005 May;83(5):1327–32.

39. Diavolitsis V, Rademaker A, Lurain J, Hoekstra A, Strauss J, Small W Jr. Clinical outcomes in international federation of gynecology and obstetrics stage IA endometrial cancer with myometrial invasion treated with or without postoperative vaginal brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012Oct 1;84(2):415–9.

40. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. BJOG. 2007 Nov;114(11):1313–20.

41. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and playback. Hum Reprod. 2008; 14: 359–66.

42. Carpa HJA, Selmi C, Shoenfel Y. As bases autoimunes da infertilidade e perda de gravidez. J Autoimmun. 2012; 38: J266–74.

43. Lockwood C, Wendel G; Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol. 2011 Sept;118(3):730–40.

44. Casadei L, Puca F, Privitera L, Zamaro V, Emidi E. Inherited thrombophilia in infertile women: implication in unexplained infertility. FertilSteril. 2010 Jul;94(2):755–7.

45. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Koks C, Oosterhuis J, Bourdrez P, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW, Hompes PG. CECERM study group. Prognostic value of the postcoital test for spontaneous pregnancy. FertilSteril. 2011;95:2050–5.

46. Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJ. Routine postcoital testing is unnecessary. Hum Reprod. 2001;16:1051–3.

47. Pavone ME, Hirshfeld-Cytron JE, Kazer RR. The progressive simplification of the infertility evaluation. ObstetGynecolSurv. 2011 Jan;66(1):31–41.

48. Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology? Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2004 May 10;114(1):64–8.

49. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, Ferrell BR, Loscalzo M, Meier DE, Paice JA, Peppercorn JM, Somerfield M, Stovall E, Von Roenn JH. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. J Clin Oncol. 2012 Mar 10;30 (8):880–7.

50. Rezk Y, Timmins PF, Smith HS. Review article: palliative care in gynecologic oncology. Am J Hosp Palliat Care. 2011 Aug;28(5):356–74.

51. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow up procedures in endometrial and cervical cancer patients. Gynecol Oncol. 2007;107:S241–7.

52. Berchuck A, Anspach C, Evans AC, Soper JT, Rodriguez GC, Dodge R, Robboy S, Clarke-Pearson DL. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma.Gynecol Oncol. 1995;59:20–4.

53. Rimel BJ, Ferda A, Erwin J, Dewdney SB, Seamon L, Gao F, DeSimone C, Cotney KK, Huh W, Massad LS. Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment. Obstet Gynecol. 2011;118:548–53.

54. Tergas A HL, Guntupalli SR, Huh WK, Massad LS, Fader AN, Rimel BJ. A cost analysis of colposcopy following abnormal cytology in posttreatment surveillance for cervical cancer. Gynecol Oncol. 2013.

55. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. Am J Obstet Gynecol. 2011;204:466–78.

56. Salani R, Nagel CI, Drennen E, Bristow RE. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2011;123:205–7.

57. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. CommitteeOpinion No. 477. ObstetGynecol. 2011 Mar;117(3):742–6.

58. Stewart FH, Harper CC, Ellertson CE, Grimes DA, Sawaya GF, Trussell J. Exames clínicos de mama e pélvico para contracepção hormonal: prática atual versus evidências. JAMA. 2 de maio de 2001; 285 (17): 2232–9.

59. Henderson JT, Sawaya GF, Blum M, Stratton L, Harper CC. Exames pélvicos e acesso à contracepção hormonal oral. Obstet Gynecol. Dezembro de 2010; 116 (6): 1257–64.

60. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer. 2012 Mar. [cited 2012 Oct 10]. Available from: www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspscerv.htm

61. Lee JW, Berkowitz Z, Saraiya M. Low-risk human papillomavirus testing and other non recommended human papillomavirus testing practices among U.S. health care providers. Obstet Gynecol. 2011 Jul;118(1):4-13.

62. Screening for ovarian cancer: Recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. Ann Fam Med [Internet]. 2004 May 1;2(3):260–62.

63. Management of abnormal cervical cytology and histology. Practice Bulletin No. 99. American College of Obstetricians and Gynecologists. ObstetGynecol [Internet]. 2008 Dec;112(6):1419–44.

64. Systematic review: The value of the periodic health evaluation. Boulware LE, Marinopoulos S, Phillips KA, Hwang CW, Maynor K, Merenstein D. Ann Intern Med [Internet]. 2007 Feb 20;146(4):289-300.

65. US Preventive Services Task Force (USPSTF) (para histerectomia), American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) (para idade).

66. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. Radiology 2010 256:943-54.

APOIO CULTURAL

@sabas.vieira

(86) 98845-0901 / 99981-1804

Casa das Mulheres

ESPAÇO MATER Obstetrícia e Medicina fetal

Dra. Simone Madeira
GINECOLOGIA & OBSTETRÍCIA

UROGIN

Clínica Integrada à Saúde do Homem e da Mulher

Dra Francisca Lopes dos Santos Macedo

Fones: (86) 3025-3003 / 98819-0853 @drafranciscalopes

DERGIN
DERMATOLOGIA
GINECOLOGIA

CLÍNICA DRA MARIA CASTELO BRANCO

GINECOLOGIA - HISTEROSCOPIA

Email clínicamcb@gmail.com Tel: 86 98159 0387

DRA MAYRA MOREIRA ALMEIDA

CRIAR VIDAS

Profa. Dra.
Lia Cruz Damásio
GINECOLOGIA

Lucano
REFERÊNCIA EM SAÚDE

NOVA ALIANÇA
EDITORA

ISBN: 978-85-9538-174-2
CBL
9 788595 381742