

Ginecologia Endócrina

Manual de Orientação



Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

Diretoria

Presidente

Edmund Chada Baracat

Vice-Presidente Região Norte

Ione Rodrigues Brum

Vice-Presidente Região Nordeste

Geraldez Tomaz

Vice-Presidente Região Centro-Oeste

César Luiz Galhardo

Vice-Presidente Região Sudeste

Soubhi Kakhale

Vice-Presidente Região Sul

José Geraldo Lopes Ramos

Secretário Executivo

Jacob Arkader

Vice-Secretário Executivo

Ivis Alberto Lourenço Bezerra de Andrade

Tesoureiro Executivo

Francisco Luiz Gonzaga da Silva

Tesoureiro Adjunto

Jayme Moyses Burlá

**International Standard Book (ISBN)
(Fundação Biblioteca Nacional)**

G411

Ginecologia endócrina : Manual de orientação / editores:
Ricardo Mello Marinho, Mauri José Piazza, João
Pedro Junqueira Caetano. - São Paulo : Ponto, 2003.
168p. ; 21 cm.

ISBN 85-89245-03-9

1. Ginecologia - Manuais, guias, etc. 2. Endocrinologia -
Manuais, guias, etc. I. Marinho, Ricardo Mello. II. Piazza,
Mauri José. III. Caetano, José Pedro Junqueira.

CDD-618.1

Índice para catálogo sistemático:

1. Ginecologia: Medicina

MARINHO, RICARDO MELLO

Ginecologia Endócrina

Direitos reservados à *FEBRASGO - Federação Brasileira das Sociedades
de Ginecologia e Obstetrícia* – São Paulo – 2003

Editora Ponto: Rua Pedro de Lucena, 64 – Mooca – Tel/Fax: (11) 6096-8000 – e-mail: ponto@uol.com.br

Planejamento Gráfico/Capa: Cezinha Galhardo

Ginecologia Endócrina

Manual de Orientação



Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

Editores

Ricardo Mello Marinho
Mauri José Piazza
João Pedro Junqueira Caetano

Comissão Nacional Especializada de Endocrinologia Ginecológica

Presidente: Ricardo Mello Marinho
Vice-presidente: Mauri José Piazza
Secretário: João Pedro Junqueira Caetano

Membros

Aloiso José Bedone	José de Souza Costa
Anaglória Pontes	Marcos Felipe Silva de Sá
Ângela Maggio da Fonseca	Maria Celeste Osório Wender
Antônio Eugênio Motta Ferrari	Mario Gaspare Giordano
Jão Benedito de Figueiredo Vinagre	Miriam da Silva Wanderley
José Arnaldo de Souza Ferreira	Verônica Linhares Sales

Colaboradores

Aarão Mendes Pinto Neto	Luiz Alberto Sobral Vieira Junior
Aloísio Bedone	Márcia Nunes
Álvaro Petracco	Marco Fábio Prata Lima
Anagloria Pontes	Marcos Dias de Moura
Angela Maggio da Fonseca	Marcos Felipe Silva de Sá
Antônio Eugênio Motta Ferrari	Maria Célia Mendes
Aroldo Camargos	Maria Celeste Osorio Wender
Carlos André Henriques	Maria do Carmo Borges
César Eduardo Fernandes	Maria José de Lima Costa
Cláudio Emílio Bonduki	Maria Matheus de Sala
Edmund Chada Baracat	Maria Virgínia Furquim Werneck
Eduardo Leite	Marinho
Eduardo Motta	Mario Gaspare Giordano
Elsimar Coutinho	Mauri José Piazza
Fernando Freitas	Mauricio Abraão
Fernando Reis	Mauro Abi Haidar
George Dantas	Miriam da Silva Wanderley
Hans Wolfgang Halbe	Nilson Roberto de Melo
Helio de Lima Fernandes Costa	Poli Mara Spitzer
Hugo Miyahira	Ricardo Mello Marinho
João Benedito de Figueiredo	Ricardo Cabral Santiago
João Pedro Junqueira Caetano	Roberto Rinaldo O. Santos
José Arnaldo de Souza Ferreira	Rodopiano de Souza Florêncio
José de Souza Costa	Rosana Maria Reis
José Mendes Aldrighi	Rui Alberto Ferriani
José Weydson de Barros Leal	Salim Wehba (in memorian)
Laudelino Ramos	Sebastião Medeiros
Laurival de Lucca	Sônia Maria Rolim Rosa Lima
Leonardo Meyer de Moraes	Tecia Maranhão
Lucas Vianna Machado	Verônica Linhares Sales
Lucia Helena de Azevedo	Vicente Renato Bagnoli

Apresentação

Colega,

A Ginecologia começou como especialidade eminentemente cirúrgica. Com o passar do tempo, o estudo e a compreensão dos processos fisiopatológicos femininos criou uma nova área na qual os médicos necessitaram melhor compreender e se aprofundar em seus estudos, a Ginecologia Endócrina.

A descoberta, a síntese e a secreção de hormônios, iniciada na década de 60, trouxe novos paradigmas, tanto na área da anticoncepção, como na da hormonioterapia em geral. Com eles, diversas afecções tornaram-se passíveis de serem tratadas e a anticoncepção realizada cada vez com mais eficiência.

Neste Manual, a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia oferece aos seus associados a possibilidade de se atualizarem em temas importantes da Endocrinologia Ginecológica, fazendo com que as descobertas possibilitem tratar adequadamente as pacientes que nos procuram.

A Diretoria

Prólogo

A atualização do Manual de Ginecologia Endócrina foi um grande desafio para a nossa Comissão. A primeira edição, coordenada pelos Professores Marcos Felipe Silva e Sá e Rui Alberto Ferriani, em 1996, envolvendo um importante grupo de colaboradores, foi e ainda é, uma obra de extrema utilidade para todos nós ginecologistas.

Cientes de nossa responsabilidade, toda a nossa comissão trabalhou intensamente, ajudada por vários colegas, professores de renome na área de Ginecologia Endócrina. Cada capítulo teve a participação de vários autores, que escreveram, sugeriram, revisaram e participaram da redação final, em reunião feita em agosto passado. Tivemos em mente a proposta da FEBRASGO, e esperamos ter conseguido, que é levar aos milhares de ginecologistas do país um manual enxuto, prático e atual, que possa ser útil na nossa prática diária.

Gostaria apenas de ressaltar e agradecer o apoio da Diretoria da FEBRASGO e o esforço e desprendimento de todos os colegas que responderam prontamente aos nossos pedidos, dedicando um tempo precioso, subtraído da atividade profissional diária e da família, neste esforço coletivo que foi a confecção deste Manual.

Ricardo Marinho

*Presidente da Comissão Nacional
Especializada de Endocrinologia Ginecológica*

ÍNDICE

1. Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário	13
2. Amenorréia: Roteiro diagnóstico	31
3. Estados intersexuais	38
4. Malformações genitais sem conotação com intersexo	49
5. Falencia ovariana prematura	54
6. Anovulação crônica central	61
7. Anovulação hiperandrogênica (Síndrome dos ovários policísticos) ...	69
8. Insuficiência lútea	76
9. Síndromes hiperprolactinêmicas	82
10. Estados hiperandrogênicos	93
11. Sangramento uterino disfuncional	100
12. Dismenorréia	105
13. Síndrome pré-menstrual	108
14. Endometriose	115
15. Puberdade precoce	122
16. Atraso puberal	131
17. Síndrome de hiperestimulação ovariana.....	136
18. Obesidade feminina	143
19. Tiróide e supra-renal	154

AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO - HIPÓFISE- OVÁRIO E TESTES FUNCIONAIS

AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO - HIPÓFISE- OVÁRIO (HHO)

A função ovariana é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO), por meio da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e da secreção de gonadotrofinas folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH).

A avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário representa um dos principais aspectos da endocrinologia reprodutiva, uma vez que permite tanto o diagnóstico das diversas afecções, como o seguimento adequado da terapêutica instituída. Essa avaliação pode se basear simplesmente na pesquisa de critérios clínicos e análise das dosagens hormonais basais, mas, algumas vezes, necessita das informações derivadas de provas dinâmicas para estudo da função endócrina e de sofisticados exames de imagem.

Esse protocolo destina-se à avaliação mínima do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, não incluindo outras glândulas correlatas. Outros aspectos devem ser abordados na história, exame físico e exames laboratoriais, dependendo da queixa da paciente.

I. AVALIAÇÃO CLÍNICA

A. História clínica

- Idade da menarca e caracteres sexuais secundários.
- Fluxo menstrual: intervalo, duração, quantidade.
- Dismenorréia.
- Práticas anticoncepcionais.
- Estresse físico ou psicológico.
- Perda ou ganho excessivo de peso.
- Secreções mamárias.
- Sintomas gravídicos.
- Antecedentes clínicos, cirúrgicos e obstétricos.

B. Exame físico geral

- Peso corporal e estatura (índice de massa corporal = peso (kg) / estatura² (m²)).
- Envergadura.
- Curva de crescimento pômbero-estatural (para crianças e adolescentes).
- Distribuição e quantidade dos pelos corporais, acne e seborréia.
- Mamas: estágio de desenvolvimento de Marshall e Tanner, galactorréia.
- *Acantose nigricans*.
- Sinais clínicos de gravidez.
- Caracterizar distribuição da gordura corporal: ginecóide (relação cintura/quadril <0.8) ou andróide (relação cintura/quadril >0.8).
- Estrias e manchas na pele.
- Estigmas somáticos.

C. Exame físico da genitália

- Distribuição, quantidade e espessura dos pelos genitais.
- Cor e aspecto dos grandes lábios.
- Trofismo vaginal.
- Vaginometria, quando indicada (realizar em toda paciente com amenorréia primária).
- Muco cervical (aspecto, quantidade, filância, cristalização, índice de Ferrari).
- Avaliação do útero e anexos pelo toque vaginal e/ou retal.

II. TESTES FUNCIONAIS E DE AVALIAÇÃO INDIRETA DA OVULAÇÃO

A. Teste da progesterona

- Princípio do método: na vigência de níveis estrogênicos não antagonizados pela progesterona, ocorre proliferação endometrial, de forma que, após administrar-se um progestagênio, ocorrerá sangramento de privação.

- Método: utiliza-se o acetato de medroxiprogesterona (10 mg/dia), por um período de 5 a 10 dias e aguarda-se a ocorrência de sangramento menstrual, 3 a 10 dias após o término da medicação.

- Interpretação: a ocorrência de sangramento por privação, sugere a existência de bom nível prévio estrogênico, ao passo que a falta de sangramento é sugestiva de baixo nível estrogênico.

B. Teste do estrogênio

- Indicação: apesar de não ser um teste para avaliar a ovulação, ele está indicado quando o teste da progesterona for negativo, nos casos de amenorréia.

- Princípio do método: a utilização de estrogênios e progestagênios de forma cíclica é capaz de determinar sangramento de supressão, caso o endométrio seja adequadamente responsivo e não exista obstrução do trato genital.

- Método: utilizam-se estrogênios equinos conjugados (1,25 mg/dia) ou estradiol (1-2 mg/dia), durante 21 dias, associa-se o acetato de medroxiprogesterona (10 mg/dia), nos últimos dez dias do teste. Aguarda-se, a seguir, a ocorrência ou não de sangramento menstrual.

- Interpretação: um teste positivo (presença de sangramento), sugere deficiência endógena de estrogênios. A ausência de sangramento após o teste sugere um defeito ou obstáculo do trato genital ou endométrio não responsivo.

C. Curva de temperatura basal

- Princípio do método: em mulheres com ciclos ovulatórios, o aumento da progesterona na segunda fase determina aumento da temperatura basal de 0,5 a 1,0°C.

- Método: aferição diária, pela própria paciente, da temperatura oral ao acordar, previamente à realização de qualquer atividade física.

- Interpretação: a presença de curva bifásica, com nítida elevação da temperatura basal, sugere ovulação. De forma contrária, uma curva monofásica sugere ciclo anovulatório. A existência de uma curva bifásica de curta duração ou baixa amplitude, sugere fase lútea deficiente.

D. Biópsia de endométrio

- Método: pode ser realizada de forma seriada, na tentativa de se observar a mudança do padrão proliferativo (1ª fase)

para o secretor (2ª fase). Na prática clínica, quando se objetiva avaliar a ocorrência de ovulação, recomenda-se uma biópsia única, a qual deve ser realizada em torno do 12º dia pós-ovulatório.

- Interpretação: nas coletas seriadas, mudança de padrão proliferativo para secretor sugere ovulação. Quando se utilizam critérios histológicos para realizar a datação endometrial, defasagem maior do que 2 dias entre o dia do ciclo e o dia endometrial, é compatível com defeito de fase lútea.

III. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A. Citologia vaginal ou urocitograma

- Predomínio de células superficiais: ação estrogênica
- Predomínio de células intermediárias: ação progestagênica ou baixa ação estrogênica
- Predomínio de células basais e parabasais: atrofia

B. Dosagens hormonais basais (obtidas até o 7º dia do ciclo)

- LH (normal = 5 a 20 mUI/ml por RIE ou 1,6 a 8,3 mUI/ml por quimioluminescência)
- FSH (normal = 5 a 20 mUI/ml por RIE ou 3,4 a 10,0 mUI/ml por quimioluminescência)
- PRL (normal = 5 a 25ng/ml por RIE ou quimioluminescência)
- Testosterona (normal = até 0,9 ng/ml); DHEA-S (nl = até 350 mg/dl)
- Progesterona (normal > 3 ng/ml) colhido na 2ª fase do ciclo, no 8º dia pós-ovulatório
- Estradiol (normal >30 pg/ml, em mulheres no menacme na fase folicular precoce)

IV. EXAMES RADIOLÓGICOS

A. Ultra-sonografia: de preferência a transvaginal, para avaliação dos órgãos pélvicos.

B. Radiografia de mãos e punhos: para avaliação da idade óssea.

C. Radiografia da sela túrcica.

D. Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética: para avaliação da hipófise, sistema nervoso central e malformações müllerianas.

V. TESTES DINÂMICOS DE AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO - HIPÓFISE

Em algumas situações, as dosagens hormonais simples são insuficientes para se estabelecer um diagnóstico definitivo, sendo necessária a utilização de testes dinâmicos para avaliar o eixo hipotálamo-hipófise gonadal. São utilizadas drogas para estimular ou inibir tais eixos, com o objetivo de determinar sua integridade funcional e capacidade de reserva.

Quando se indica a realização de um teste funcional, deve-se levar em consideração alguns aspectos, como: idade da paciente, natureza do problema clínico, eixo a ser analisado, fatores econômicos e técnicos, além de dificuldades existentes na interpretação de resultados. Esse último aspecto citado torna necessário, freqüentemente, a padronização dos padrões de resposta em cada serviço, para que se possa atribuir valores de corte a serem utilizados quando da aplicação clínica das provas funcionais. Algumas vezes, a avaliação em conjunto com o endocrinologista clínico se faz necessária para a adequada in-

interpretação dos resultados e estabelecimento definitivo do diagnóstico. A seguir, apresentamos os testes de maior interesse para o ginecologista e que são utilizados na prática da endocrinologia reprodutiva:

1. Testes para investigar a resposta hipofisária

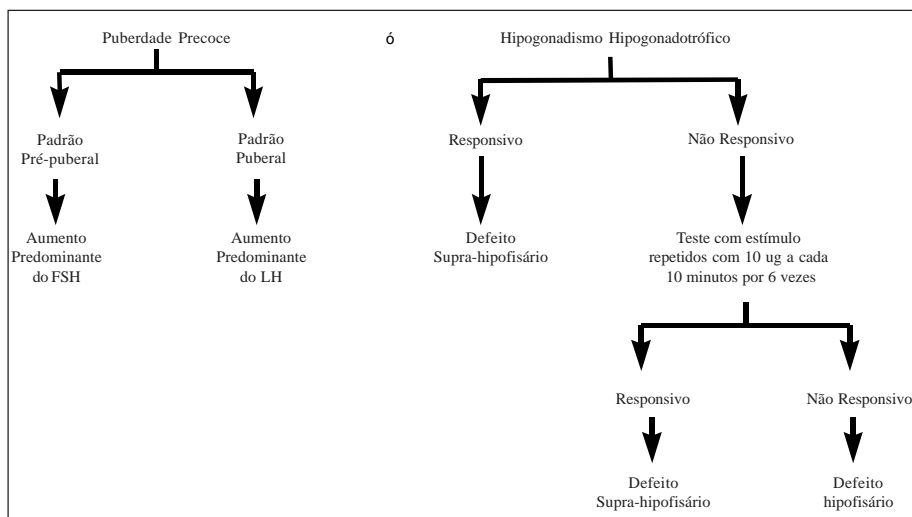
1.1. *Teste do GnRH (LHRH)*

- Princípio do teste: o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) estimula a síntese e secreção de LH e FSH.

- Indicações: nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, para determinar a origem da disfunção, se hipotalâmica ou hipofisária. Na suspeita de puberdade precoce, quando os níveis de gonadotrofinas são compatíveis com o estado pré-puberal, o teste deve ser realizado para avaliar se existe ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Outra indicação do teste do GnRH é na verificação da supressão hipofisária e efetividade da terapia com agonistas do GnRH, em pacientes sob tratamento crônico com essas drogas.

- Método: a paciente deve estar em repouso nas últimas duas horas. Uma amostra sanguínea basal para dosagens de LH e FSH deve ser coletada, sendo realizada a infusão endovenosa de 100 mg de GnRH, com coleta de nova amostra sanguínea 30 minutos após. Quando é necessária a realização do teste com estímulos repetidos, após coleta da amostra basal, infundem-se 10 mg de GnRH a cada 10 minutos por 6 vezes e obtêm-se amostras sanguíneas nos tempos 30, 45, 60, 90 e 120 minutos, após início do teste.

- Interpretação: o teste é considerado responsivo, quando há aumento nos níveis de LH e/ou FSH, entre 30 e 60 minutos, de, no mínimo, 200% em relação aos valores basais.



1.2. Teste do TRH

- Princípio do teste: o hormônio liberador de tirotrófina (TRH) estimula as secreções de prolactina e TSH. Sabe-se que pacientes com prolactinoma não liberam PRL após a injeção de TRH, diferente da resposta observada em indivíduos normais, nos quais os níveis de PRL costumam aumentar em pelo menos 200%, após 30 minutos da administração do TRH.

- Indicações: quando se deseja avaliar a capacidade funcional da hipófise na secreção de prolactina e TSH. Está indicado na investigação diagnóstica dos casos de hipotireoidismo e de hiperprolactinemia, quando há suspeita de prolactinoma e os exames radiológicos são normais.

- Método: após repouso de 2 horas, obtém-se uma amostra de sangue para dosagem de PRL e TSH (basal). A seguir, administram-se 200 mg de TRH por via endovenosa,

coletando-se nova amostra de sangue, 30 minutos após o estímulo.

- Interpretação:

-*Resposta da prolactina*: em mulheres normais, costuma-se observar um teste responsivo, com aumento nos níveis basais de PRL de 200%, no mínimo. Pacientes com hiperprolactinemia e incrementos dessa ordem são consideradas, portanto, de baixo risco para prolactinomas. Pacientes com hiperprolactinemia e teste não responsivo (aumento menor que 200%) podem ser consideradas como de alto risco para o desenvolvimento de prolactinoma. Entretanto, existem resultados falso-positivos e falso-negativos, o que limita a utilização do teste na prática clínica.

-*Resposta do TSH*: em indivíduos normais, o nível plasmático de TSH, após 30 minutos de administração do TRH, deve variar de 7 a 20 µg/ml. Respostas exageradas são encontradas em pacientes com hipotireoidismo primário. A ausência de resposta indica que a lesão é hipofisária (hipotireoidismo secundário). Nos casos de tirotoxicose, também se observa ausência de resposta ao teste. O exame é importante para o diagnóstico de hipotireoidismo primário “borderline”.

1.3. Teste pan-hipofisário ou megateste

- Objetivo: realizar um estudo integral da função hipofisária, ou seja, a análise da capacidade de secreção de LH, FSH, TSH, PRL, GH e da função hipotálamo-hipófise-adrenal, num único teste.

- Princípio do teste: o emprego simultâneo dos estímulos com GnRH, TRH e hipoglicemia induzida pela insulina não produz interferências significativas em nenhuma das respostas.

Isto permite que esses estímulos possam ser feitos ao mesmo tempo ou em seqüência. O GnRH ativa a síntese e secreção de LH e FSH, o TRH ativa a liberação do TSH e PRL, ao passo que a hipoglicemia induzida pela insulina estimula a secreção de GH, ACTH, corticosteróides, catecolaminas e PRL.

- Método: este teste deve ser realizado preferencialmente em pacientes internadas, após jejum prévio de 10 a 12 horas e em repouso nas últimas duas horas que antecedem o teste. As amostras sanguíneas devem ser coletadas nos tempos: -15, zero, +15, +30, +45, +60, +90, +120 minutos, mantendo-se um acesso venoso heparinizado no intervalo entre as coletas. No tempo zero, faz-se a administração das seguintes drogas, por via endovenosa: GnRH (100 mg), TRH (200 mg) e insulina, essa última numa dosagem variando de 0,05 a 0,15 U/kg (crianças devem usar dose regular de 0,05 U/kg; e em obesas a dose é de 0,15 a 0,20 U/kg peso). Em cada amostra de sangue obtida, realizam-se as dosagens de LH, FSH, PRL, TSH, GH, cortisol e glicemia.

- Precauções e contra-indicações: o teste deve ser realizado sempre na presença de um médico. Geralmente, ocorrem sintomas decorrentes da hipoglicemia dentro dos primeiros 30 a 45 minutos, que incluem: sudorese, taquicardia e nervosismo. Nos casos de perda de consciência, palpitações intensas, ou sinais de crise convulsiva, deve-se interromper o teste, administrando 20 a 40 ml de glicose hipertônica (50%). Devem-se também fornecer alimentos após o término do teste.

- Interpretação:

-*Gonadotrofinas*: idem teste GnRH.

-*Prolactina*: idem teste do TRH.

-*GH*: resposta normal: aumento de 5 ng/ml ou alcança níveis > 10 ng/ml. Para interpretar o setor do GH, os níveis de glicose devem diminuir no mínimo 50% ou atingir 40 mg/dl

-*Cortisol*: idem teste do ACTH.

1.4. Teste do citrato de clomifeno

- Princípio do teste: o citrato de clomifeno é um modulador seletivo do receptor estrogênico, cuja ação no hipotálamo é antiestrogênica, bloqueando a retroalimentação negativa dos esteróides gonadais. Esse bloqueio da retroalimentação negativa causa a liberação das gonadotrofinas, principalmente de FSH.

- Indicações: na investigação de puberdade retardada e amenorréias associadas a hipogonadismo hipogonadotrófico.

- Método: administram-se 3 mg/kg/dia de citrato de clomifeno, divididas em 2 doses, por um período de 5 dias, até o máximo de 200 mg/dia. As amostras de sangue para dosagens de LH e FSH deverão ser coletadas na véspera do início do uso do medicamento e um dia após o seu término.

- Interpretação: considera-se um teste responsivo, na presença de um valor absoluto ≥ 5 mUI/ml (RIE) ou acréscimo de 50% do valor basal das gonadotrofinas. Na fase pré-puberal, não se observa qualquer resposta, sendo geralmente evidenciados padrões responsivos após o terceiro estágio de Tanner. Em pacientes com atraso puberal, uma resposta positiva confirma que a puberdade está avançando, ao passo que uma resposta negativa é difícil de interpretar, já que não diferencia entre puberdade retardada e deficiência isolada de gonadotrofinas. Uma resposta diminuída ou ausente de LH ao clomifeno, associada com resposta normal ao estímulo com GnRH indica doença hipotalâmica

primária. Por outro lado, respostas anormais aos dois estímulos seriam indicativas de doença primária da hipófise.

2. Testes para investigar a função da glândula adrenal

2.1. *Teste de estímulo com ACTH (Cortrosina)*

- Objetivo do teste: avaliação da função adrenocortical.

- Indicações: na investigação de alterações primárias da função adrenal, seja hipofunção, como na doença de Addison ou hiperfunção, como na hiperplasia adrenal congênita (HAC) de manifestação tardia. Nesse último caso, a indicação do teste pode ser feita com base num quadro clínico de hirsutismo grave ou virilização ou na presença de níveis plasmáticos basais de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) limítrofes ou discretamente aumentados (entre 200 e 500 mg/dl).

- Método: o teste deve ser realizado preferencialmente na fase folicular do ciclo, em mulheres com menstruações regulares. Realiza-se uma coleta de sangue para determinação das dosagens plasmáticas basais de cortisol e 17-OHP. A seguir, injeta-se por via endovenosa 250 µg de ACTH sintético (Cortrosina) ou 25 UI de ACTH, em “bolus” e obtém-se uma nova amostra de sangue, após 30 a 60 minutos do estímulo, sendo novamente realizadas as dosagens de cortisol e 17-OHP.

- Interpretação:

- *Produção de glicocorticóides (cortisol)*: a resposta é considerada normal se houver aumento maior que 7 mg/100ml ou níveis superiores a 20 mg/100ml, excluindo-se o diagnóstico de insuficiência adrenal. Precaução: um teste normal não exclui insuficiência adrenocortical secundária (deficiência de ACTH).

-Produção de 17 α -hidroxiprogesterona: níveis pós-estímulo inferiores a 500 ng/dl, praticamente afastam o diagnóstico de hiperplasia adrenal de início tardio. Aumentos superiores a 1000 ng/dl são fortemente sugestivos do diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita de manifestação tardia por deficiência parcial de 21-hidroxilase.

2.2. *Teste de supressão com dexametasona*

- Objetivo: detecção da produção autônoma de cortisol ou de ACTH.

- Princípio do teste: a dexametasona suprime a secreção do ACTH hipofisário por mecanismo de retroalimentação negativo.

- Indicações: pacientes hirsutas, com suspeita diagnóstica de síndrome de Cushing.

- Método: administra-se dexametasona (1 mg) por via oral, às 23 horas, e colhe-se uma amostra de sangue para dosagem de cortisol às oito horas do dia seguinte. Não há necessidade de dosar o cortisol antes da administração da dexametasona. O teste é praticamente isento de efeitos colaterais indesejáveis e pode ser realizado em regime ambulatorial.

- Interpretação: se o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é normal, a administração de dexametasona é suficiente para suprimir a secreção hipofisária de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol. Assim, na ocorrência de níveis de cortisol abaixo de 5 μ g/dl, na manhã seguinte à administração da dexametasona, está afastada a possibilidade de síndrome de Cushing. Se não houver supressão dos níveis de cortisol (acima de 5 μ g/dl), deve-se prosseguir a investigação com o teste da dexametasona completo. Níveis superiores a 10 μ g/dl são fortemente sugestivos

do diagnóstico de síndrome de Cushing.

Observação: O teste completo envolve a utilização da dexametasona em doses mais altas e por tempo mais prolongado. Existem várias formas de realizá-lo, sendo recomendada a avaliação conjunta com endocrinologista clínico. De uma forma geral, indivíduos normais apresentam queda dos níveis de cortisol a valores inferiores a 5 µg/dl. Os portadores de doença de Cushing (que são ACTH dependentes) apresentam supressão adrenal, ao passo que aqueles que apresentam Cushing de origem supra-renal (tumores) não apresentam supressão.

3. Testes para investigar a função ou reserva ovariana

A ampla utilização das técnicas de reprodução assistida no grupo de mulheres com idade superior aos 35 anos levou à necessidade de se estimar a reserva ovariana, numa tentativa de se prever a resposta à estimulação com gonadotrofinas exógenas e os resultados de gravidez. Dentre as várias formas de se avaliar a reserva ovariana podem ser citadas: concentração basal de FSH, dosagem de inibina B, teste do citrato de clomifeno e teste de estimulação com agonistas do GnRH.

3.1. *Concentração basal de FSH*

- Nas mulheres com baixa reserva folicular, a ausência do retrocontrole negativo do estradiol determina a ocorrência de níveis elevados de FSH na fase folicular inicial, sendo esse um marcador bastante sensível da reserva ovariana. Níveis de FSH no 3º dia do ciclo superiores a 10 mUI/ml (quimioluminescência), associam-se a piores resultados durante a indução de ovulação, em termos de folículos recrutados e oócitos captados.

3.2. *Concentração de inibina B*

- A inibina B é produzida pelas células da granulosa e sua dosagem pode ser utilizada como um indicador indireto do número de folículos existentes no ovário, na fase folicular inicial. Concentrações séricas inferiores a 45 pg/ml (no 3º dia do ciclo) são indicativas de baixa reserva ovariana e, portanto, de má resposta à indução de ovulação.

3.3. *Teste do citrato de clomifeno*

- Princípio do teste: quando se administra o clomifeno a mulheres com ovários apropriadamente responsivos, ocorre liberação de FSH pela hipófise, com conseqüente produção de estradiol e inibina pelos folículos em desenvolvimento. Por mecanismos de retroalimentação, ocorre supressão dos níveis de FSH, após o uso da medicação. De forma contrária, ausência da supressão do FSH, é sugestiva de reserva ovariana diminuída.

- Indicações: pacientes inférteis com idade superior a 35 anos ou que apresentaram má resposta à indução de ovulação, em ciclo prévio de fertilização assistida.

- Método: dosa-se a concentração do FSH no 3º dia do ciclo e administra-se citrato de clomifeno (100 mg/dia), do 5º ao 9º dia, realizando-se nova dosagem do FSH após o término da medicação, no 10º dia do ciclo.

- Interpretação: temos considerado como indicativo de boa reserva ovariana quando a soma dos dois valores de FSH (3º e 10º dia) for ≥ 26 mUI/ml (radioimunoensaio) ou ≥ 15 mUI/ml (quimioluminescência).

3.4. *Teste de estimulação com agonistas do GnRH*

- Princípio do teste: a administração de droga agonista do GnRH causa uma liberação inicial de gonadotrofinas (*flare up*), e conseqüentemente, aumento da produção de estradiol pelos ovários, nas 24 horas seguintes à administração do agonista. O padrão quantitativo de aumento do estradiol é considerado medida indireta da reserva ovariana, refletindo o número de folículos recrutáveis presentes na fase folicular inicial.

- Indicações: as mesmas do teste do clomifeno.

- Método: realiza-se a dosagem basal de estradiol no 2º dia do ciclo, administrando-se, a seguir, o agonista do GnRH (1 mg de acetato de buserelina ou leuprolida, por via subcutânea). Obtém-se nova amostra sanguínea, após 24 horas de administração do agonista.

- Interpretação: o teste é sugestivo de boa reserva ovariana quando o nível sérico do estradiol no 3º dia do ciclo (após o agonista) for o dobro do valor basal obtido no 2º dia do ciclo.

4. Testes para avaliação do metabolismo glicídico e resistência insulínica

O conhecimento de que a resistência insulínica está implicada na fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos levou à inclusão dessa avaliação na propedêutica das pacientes portadoras de anovulação crônica por retrocontrole impróprio.

4.1. *Teste de tolerância à glicose oral (TTGO)*

- Princípio: a administração de uma sobrecarga de glicose por via oral ocasiona um estímulo agudo à secreção de insulina pelo pâncreas, visando à manutenção de níveis glicêmicos normais.

- Indicações: pacientes com irregularidade menstrual e

hirsutismo, em que se suspeite de anovulação crônica, independente do peso, especialmente nas portadoras de *acantose nigricans*.

- Método: recomenda-se que o teste seja realizado, de preferência, na primeira fase do ciclo (em mulheres apresentando menstruações regulares), no período da manhã, após jejum de pelo menos 10 horas, devendo as pacientes permanecer sentadas ou deitadas. Punciona-se uma veia periférica com cateter tipo “butterfly” nº 21, mantendo-se o acesso venoso nos intervalos entre as coletas com solução de heparina 1:10 em soro fisiológico. O teste consiste na administração oral de 75 g de dextrose dissolvida em 200 ml de água, que deve ser ingerida no prazo máximo de 5 minutos, após a coleta do sangue basal. Após isso, devem ser colhidas amostras de sangue a intervalos de 30 minutos, durante duas horas, para determinação dos níveis plasmáticos de glicose e insulina.

- Interpretação:

-*Níveis de glicose*: glicemia de jejum acima de 126 mg/dl ou acima de 200 mg/dl após 2 horas do TTGO, indicam o diagnóstico de *diabetes mellitus*. Valores intermediários, ou seja, glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dl ou glicemia após 2 horas entre 140 e 200 mg/dl, favorecem o diagnóstico de “intolerância à glicose”.

-*Níveis de insulina*: de forma ideal, as curvas normais de insulina deveriam ser padronizadas em cada laboratório. Podem-se utilizar como limites os valores de insulinemia observados em mulheres ovulatórias normais, sem obesidade, que são: tempo zero=10 mU/ml, 30 min= 30 mU/ml, 60 min= 45 mU/ml, 90 min= 42 mU/ml e 120 min= 30 mU/ml. A ocorrência de um valor de insulinemia acima dos limites apresentados, em qual-

quer tempo do teste, indica curva hiperinsulinêmica, mesmo na vigência de curva glicêmica normal, intolerante ou diabética.

A metodologia padrão-ouro para se avaliar a curva insulinêmica durante o TTGO é a análise da “área sob a curva de insulina”, entretanto, essa metodologia é complicada para utilização na clínica diária. Segundo esse critério, um valor superior a 5.500 mU/ml.2 h indica curva hiperinsulinêmica.

A pesquisa da resistência insulínica é aconselhável. Valores da insulina de jejum maior que 25 μ U/ml ou glicose/insulina em dosagem única no sangue, em jejum, menor que 4,5 sugerem resistência à insulina.

Para rastreamento de diabetes e intolerância à glicose, deve ser dosada a glicemia de jejum e 2 horas após 75 g de dextrosol, O perfil lipídico também é aconselhável.

AMENORRÉIA: ROTEIRO DIAGNÓSTICO

CONCEITO

Etimologicamente, amenorréia significa ausência da menstruação. É a ausência de menstruação em uma época da vida em que deveria habitualmente ocorrer, isto é, no menacme.

Contudo, de acordo com a origem e as manifestações clínicas, podemos enquadrá-la como de curta e longa duração, de causa local ou sistêmica, funcional ou orgânica, ou ainda em amenorréia primária ou secundária, segundo tenha a paciente anteriormente apresentado ou não ciclo menstrual. É pré-requisito básico para o estudo das amenorréias o conhecimento da fisiologia do eixo córtico-hipotalâmico-hipofisário-ovariano bem como da resposta endometrial aos hormônios esteróides.

CLASSIFICAÇÃO

Há varias formas de se classificar a amenorréia. Suscintamente temos:

1) - *Amenorréia primária*: a da mulher que nunca menstruou. Habitualmente sendo caracterizada após os 14 anos de idade associada à ausência de caracteres sexuais secundários ou após os 16 anos, independentemente da presença ou não destes caracteres.

- *Amenorréia secundária*: é a ausência de menstruações no período igual ou superior a três ciclos consecutivos em mulheres que já tiveram anteriormente, pelo menos um ciclo espontâneo.

2) - *Amenorréia fisiológica*: É a que ocorre no menacme, fisiologicamente, isto é, na gestação e na amamentação. Desde que a ausência da menstruação na infância e na pós-menopausa faz parte da fisiologia destas faixa etárias, não as incluímos neste grupo.

- *Amenorréia patológica*: representa distúrbio da cadeia neuroendócrina ou do sistema canalicular que origina e exterioriza a menstruação. Também resulta do comprometimento da economia por doenças sistêmicas, de outras glândulas (tíróide, supra-renais) ou iatrogênicas.

3) - *De acordo com a topografia do eixo gonadal*

Causas hipotalâmicas, hipofisárias, gonadais, canaliculares.

4) - *Amenorréia falsa ou verdadeira*

Amenorréia falsa ou criptomenorréia é apenas a falta de exteriorização do sangramento menstrual. O fluxo não se torna evidente por um obstáculo a seu escoamento. São causas congênitas (agenesia de vagina ou do colo uterino, septo vaginal transversal,..) ou adquiridas (sinéquias cervicais ou vaginais)

IMPORTÂNCIA

Menstruação não é essencial à vida, espelhando o funcionamento adequado do eixo gonadal. Para alguns é apenas um “luxo”. Faz parte do complexo mecanismo que visa a reprodução, requer perfeito equilíbrio entre as emoções e o estado orgânico para que ocorra.

INVESTIGAÇÃO

A conduta depende do correto diagnóstico etiológico, para

o que é imprescindível o cuidadoso manuseio dos dados da história clínica, do exame físico e dos recursos laboratoriais.

Anamnese

Constitui a na mais importante instância de orientação propedêutica. Devem-se colher informações sistematicamente. A história poderá indicar a área do problema orientando o exame físico e os exames complementares.

Na amenorréia primária, valorizar:

- Queixa de dor progressiva, cíclica, no baixo ventre, após aparecimento dos caracteres secundários, sem menstruação. Tal dado poderá sugerir obstrução ao fluxo.

- Desenvolvimento das mamas e dos caracteres sexuais secundários: ausentes (infantilismo sexual) nos indicará ausência de função ovariana, portanto, hipogonadismo; compatíveis com o sexo ou não (CSS heterossexual).

- Massas nas regiões inguinais (que podem corresponder a gonadas ectópicas. Síndrome de Morris?).

- Desenvolvimento pondero-estatural.

- Antecedentes de traumas, cirurgias, radioterapia, quimioterapia. Condições do nascimento e do crescimento.

- Distúrbios nutricionais e alimentares.

- Estado psicológico, emocional e vivencial.

- História familiar, ocorrência de outros casos e suas evoluções.

- Sinais de hiperandrogenismo.

- Anomalias dos órgãos genitais externos e presença de massas inguinais.

- Retardo ou anormalidade do crescimento corporal.

Na amenorréia secundária, valorizar:

- História menstrual (menarca, padrão menstrual).

- Uso anterior de drogas e/ou medicamentos (hormônios, psicotrópicos, anabolizantes), radioterapia, quimioterapia.
- Exercício físico excessivo, preocupação demasiada com a estética corporal.
- Situação emocional, conjugal, familiar social (separação, abandono, desemprego, instabilidade financeira).
- Abortamento e procedimentos anticonceptivos com manipulação intra-uterina.
- Hemorragia intraparto, amamentação ou não.
- Operações e procedimentos ginecológicos prévios (cauterizações, curetagens, histeroscopias, miomectomias, complicações).
- Descarga papilar láctea ou serosa, uni ou bilateral, espontânea ou à expressão.
- Sinais de hiperandrogenismo (pele oleosa, acne, hirsutismo).
- Sinais de falência ovariana (fogachos, distúrbios menstruais, dispareunia, e sintomas neuropsíquicos).
- Fadiga, febre, queda de estado geral, calafrios noturnos, associados a contato com portadores de doenças orgânicas importantes como tuberculose.

Exame físico:

Lembrar de verificar:

- Anomalias dos genitais e presença de nódulos nas regiões ínguino-crurais.
- Observar os caracteres sexuais secundários e a presença ou não de pêlos axilares e pubianos.
- Avaliar a cronologia do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.
- Presença de estigmas nas suspeitas de disgenesias gonadais.

Na amenorréia primária:

- Peso, estatura, envergadura, medida superior (pubo-vertice) e medida inferior (pubo-pé) (hipogonadismo)
- Estigmas de Turner (disgenesias gonadais).
- Massas inguinais (testículos?).
- Genitália externa e interna (estados intersexuais, hiperplasia adrenal, anomalias congênitas).
- Discrepância entre idade cronológica e desenvolvimento corporal (infantilismo).

Na amenorréia secundária:

- Estado nutricional e ponderal (obesidade, desnutrição, anorexia, diabetes, disfunção tireoidiana). Avaliação do índice de massa corporea (IMC);
- Hirsutismo, acne, estrias, acantose (desfeminização, virilização, tumores virilizantes de ovários ou supra-renais, alterações supra-renais).
- Galactorréia (iatrogenia, hiperprolactinemia funcional ou adenoma hipofisário).
- Genitália externa e interna (anomalias, iatrogenias).
- Trofismo da pele, da vulva e volume uterino e ovariano (níveis estrogênicos).

Exames complementares

Devem ser seletivamente indicados:

- Radiografia de punho (idade óssea, índice de Pyle).
- Colpocitologia (Índice de Frost).
- Glicemia (diabetes mellitus, SOP, hipertecose ovariana).
- Ultrassonografia pélvica (útero e ovários).
- Dosagem de FSH e E₂ (hipopituitarismo, hipogonadismo).

- Dosagem de FSH/LH e PRL (SOP, hiperprolactinemia funcional, prolactinoma).
- Cromatina sexual e, sobretudo nos casos em que esta se apresente percentualmente baixa (mosaico?) ou ausente (XO,XY?), cariótipo (disgenesias, anomalias genéticas).
- Radiografia da sela túrcica – CAT ou ressonância magnética (agenesia, degeneração, tumores).
- Ultra-sonografia de abdômen total (supra-renal).
- Dosagem de T (Total e livre), 17 OH-P, S-DHEA (hiperfunção/tumor de ovário e supra-renal).
- Dosagem de TSH ultra-sensível e T4 livre (hiper/hipotireoidismo).

Testes de privação hormonal

Podem ser usados com a finalidade de avaliar a presença de estrogênio endógeno e a existência e capacidade funcional do endométrio.

- *Teste de progesterona:* progestínico, por exemplo, acetato de medroxiprogesterona, 10 mg/dia, durante 5 a 10 dias.

- *Teste combinado:* estrogênio, por ex., estrogênios conjugados, 1,25 a 2,5 mg/dia, ou estradiol, 1,0 a 2,0 mg/dia, durante 21 dias, associado a progestagênio nos últimos sete dias.

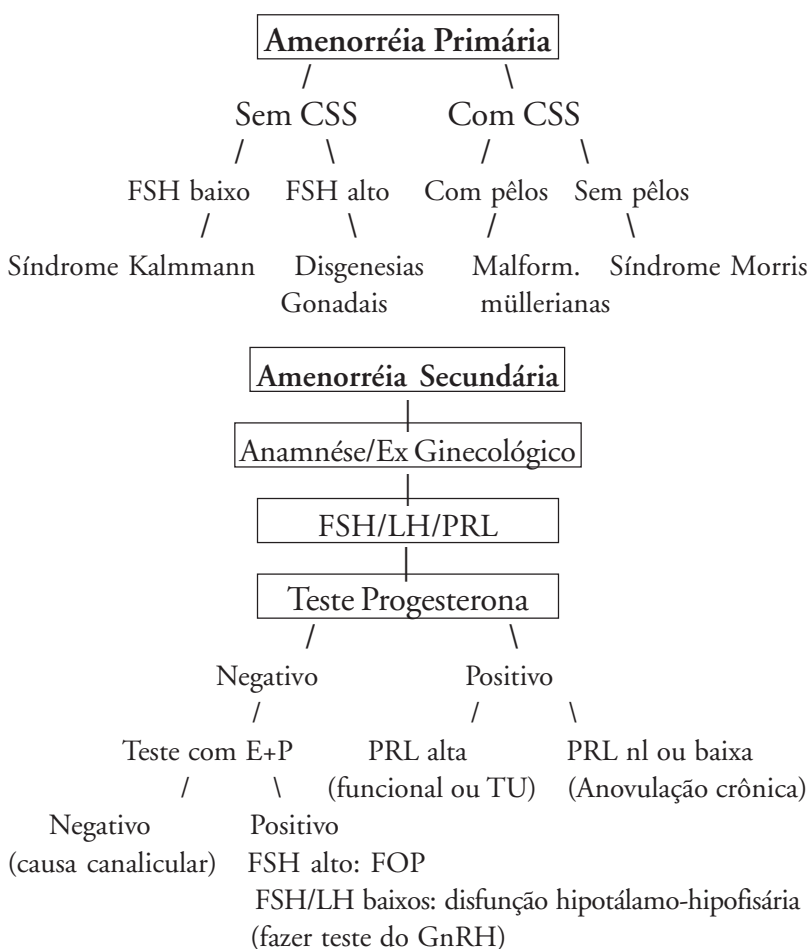
TRATAMENTO

Por ser a amenorréia um sintoma, o tratamento deve ser sempre causal da situação que lhe dá origem. Nesse sentido, pode-se recorrer ao:

- Tratamento clínico de doenças intercorrentes
- Aconselhamento psicológico

- Tratamento hormonal, incluído a indução da ovulação
 - Tratamento cirúrgico, para correção dos defeitos anatômicos
- Eventualmente, na falência ou na contra-indicação da terapia corretiva, deve-se indicar o tratamento de substituição, para evitar os riscos de prolongada carência estrogênica.

FLUXOGRAMA



ESTADOS INTERSEXUAIS

SINONÍMIA

Intersexo. Alterações da diferenciação sexual. Desenvolvimento sexual anormal. Malformações genitais.

CONCEITO

É todo quadro clínico em que há desacordo entre uma ou mais das características determinantes do sexo, havendo diferenciação sexual imperfeita ou incompleta e coexistindo no mesmo indivíduo peculiaridades cromossômicas, somáticas ou funcionais de ambos os sexos, com predomínio de um deles.

INCIDÊNCIA

À semelhança de outras malformações, não existem estatísticas precisas. Assim, a incidência de indivíduos intersexuados, bem como a frequência de cada grupo dos mesmos, varia de acordo com as regiões e com os diferentes serviços.

CLASSIFICAÇÃO

Não existe uma classificação perfeita, amplamente aceita e que não esteja sujeita a críticas.

Achamos bastante simples, prática e objetiva a classificação de Money (1973) com algumas modificações:

DISGENESIAS GONADAIS (DG):

- Gonado-somáticas ou síndrome de Turner ou variantes (DGS)
- Puras (DGP)
- Mistas ou assimétricas (DGM)

PSEUDO - HERMAFRODITISMO FEMININO (PHF):*Hiperandrogenismo fetal*

-Hiperplasias congênitas das adrenais (deficiências enzimáticas de 21-hidroxilase, 11-hidroxilase e 3-hidroxiesteróide desidrogenase)

-Neoplasias Virilizantes do Recém-nascido

Hiperandrogenismo materno

- Tumor masculinizante ovariano ou adrenal

- Ingestão de substâncias androgênicas pela mãe (iatrogenia)

Virilização transitória da gravidez (insuficiência de aromatase placentária)

*Idiopático***PSEUDO - HERMAFRODITISMO MASCULINO (PHM):***Defeitos da função testicular:*

- Insensibilidade das células de Leydig ao HCG

- Deficiência da síntese de testosterona por deficiência enzimática (ocorrem também na adrenal, com exceção da 17(ol-D): 20-22 desmolase ou P450sc

3-hidroxiesteróide desidrogenase

17-hidroxilase ou P450c17

17-20 desmolase

17-hidroxiesteróide desidrogenase (17(ol-D)

- Anormalidades da síntese e/ou ação do fator inibidor dos dutos de Müller (síndrome da hérnia útero-inguinal no homem).

Defeitos na função dos tecidos-alvo da ação androgênica:

- Insensibilidade dos receptores de testosterona: Total (síndrome de Morris), parcial
- Deficiência da enzima 5 α -redutase, com insuficiente transformação da testosterona em diidrotestosterona (hipospádia períneo-escrotal pseudovaginal).

HERMAFRODITISMO VERDADEIRO

KLEBS

Classificação de Young.

Grupo	Variedade	Um lado	Lado oposto
I	Alternado ou lateral	Ovário	Testículo
		Ovotestis	Ovotestis
II	Bilateral	Ovário e testículo	Ovário e testículo
		Ovotestis	Ovário
III	Unilateral	Ovário e testículo	Ovário
		Dois ovotestis	Ovário
IV	Unilateral	Ovotestis	Testículo
V	Unilateral	Ovário e testículo	Sem gônada
VI	–	Ovotestis	Não examinado

ETIOPATOGENIA

É polimorfa, variando de acordo com o grupo de intersexo. Na disgenesia gônadal pura, a gônada indiferenciada é oriunda de herança autossômica recessiva, ligada ao X, ou mutações no cromossomo X. Na síndrome de Turner e variantes decorre de aberrações cromossômicas (46X, mosaicos, ou isocromossomia).

No pseudo-hermafroditismo feminino, a virilização do fenótipo e órgãos genitais externos é decorrência de iatrogenia, tumores virilizantes ou esteroidogênese supra-renal anômala, devido a deficiência enzimática causada por herança autossômica recessiva.

O pseudo-hermafroditismo masculino é polimorfo, podendo ser causado por insensibilidade dos receptores aos androgênios, por produção inadequada de androgênios, por falta de resposta das células de Leydig às gonadotrofinas ou por iatrogenia. As formas congênicas são determinadas por herança autossômica ligada ao cromossomo X.

No hermafroditismo verdadeiro a diferenciação gonadal anômala é devida a mosaicos, mutações e translocações de genes entre autossomos e cromossomos sexuais, podendo ter caráter familiar ou isolado.

DIAGNÓSTICO

CLÍNICO

A anamnese é da maior importância, pois na infância o motivo da consulta, em geral, é por anomalia dos genitais externos ou malformações somáticas, e na adolescência é a amenorréia primária com ausência de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários ou a puberdade heterossexual. Os antecedentes familiares e pessoais devem sempre ser pesquisados. No exame físico geral e dos órgãos genitais deve-se observar a presença de anomalias e ambigüidade.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames a serem solicitados podem variar de acordo com a faixa etária dos indivíduos, e os mais relevantes são:

- Dosagens hormonais: S-DHEA, 17 α -hidroxiprogesterona

(17 OH-P), testosterona, androstenediona, e cortisol em recém-nascidos e crianças com ambigüidade genital ou indivíduos com puberdade heterossexual virilizantes. As gonadotrofinas (FSH e LH) tem indicação nos casos de amenorréia primária e infantilismo sexual.

- Diagnóstico por imagem: ultra-sonografia pélvica, em casos selecionados ressonância nuclear magnética (RNM), e meatografia perineal contrastada. Radiografia de mão e punhos, para avaliação da idade óssea.

- Estudo genético: cariótipo leucocitário e cromatina sexual, indicado em todos os casos de inersejo.

- Estudo anatomopatológico: biopsia das gônadas, quando houver necessidade, para o diagnóstico definitivo.

Na prática, no entanto, os casos de intersexualidade chegam ao ginecologista mais tardiamente, após o início da puberdade, com queixas de amenorréia ou puberdade heterossexual, em virtude das alterações genitais ao nascimento serem muito discretas e passarem despercebidas ou não existirem, ou ainda, o parto e a assistência ao recém-nascido não terem sido realizados por médicos, sendo atribuído o sexo feminino erroneamente, e o paciente ou seus familiares, por ignorância ou vergonha, não procuram assistência médica antes da puberdade. Para objetivar o diagnóstico dos estados intersexuais são sugeridos os fluxogramas diagnósticos e terapêuticos nas diversas eventualidades.

TRATAMENTO

Consiste de correções cirúrgicas, reposição hormonal e apoio emocional, objetivando dar ao indivíduo o aspecto mais próximo ao do sexo escolhido.

Feminização (orientação feminina):

- Procedimentos cirúrgicos: amputação parcial do clitóris ou falo, abertura do seio urogenital, plástica do vestíbulo, que devem ser realizadas preferencialmente antes dos dois anos de idade. Neovagina, pela técnica de McIndoe ou de Frank, está indicada na puberdade.

- Tratamento hormonal: o ideal é promovê-lo no período da puberdade, com a finalidade de desenvolver e manter os caracteres sexuais secundários. Podemos realizar ciclos artificiais por meio da administração de esquemas hormonais do tipo estroprogestativo combinado seqüencial, com doses de estrogênio um pouco maiores do que aquelas utilizadas em reposição hormonal. Por exemplo, 1,25 mg de estrogênio conjugado equino, 2,0 mg de valerato de estradiol ou 2,0 mg de estradiol, contínuos ou em ciclos de 4 semanas, por via oral, associados a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, 5,0 mg de acetato de nomegestrol, 10mg de acetato de noretisterona ou 0,70-1,05 mg de noretisterona, durante 14 dias por mês, também por via oral, com a finalidade de dar proteção endometrial e fazer a privação hormonal necessária para haver sangramento menstrual. Uma vez obtida a diferenciação dos caracteres sexuais reduzir a dose dos hormônios e manter até a 6ª década de vida.

- Na hiperplasia supra-renal o tratamento básico é realizado com medidas clínicas como a administração de corticosteróides (hidrocortisona durante o período de crescimento e prednisona ou dexametasona na fase puberal). Estes hormônios podem ser utilizados por via oral ou intramuscular, em doses variáveis a cada caso.

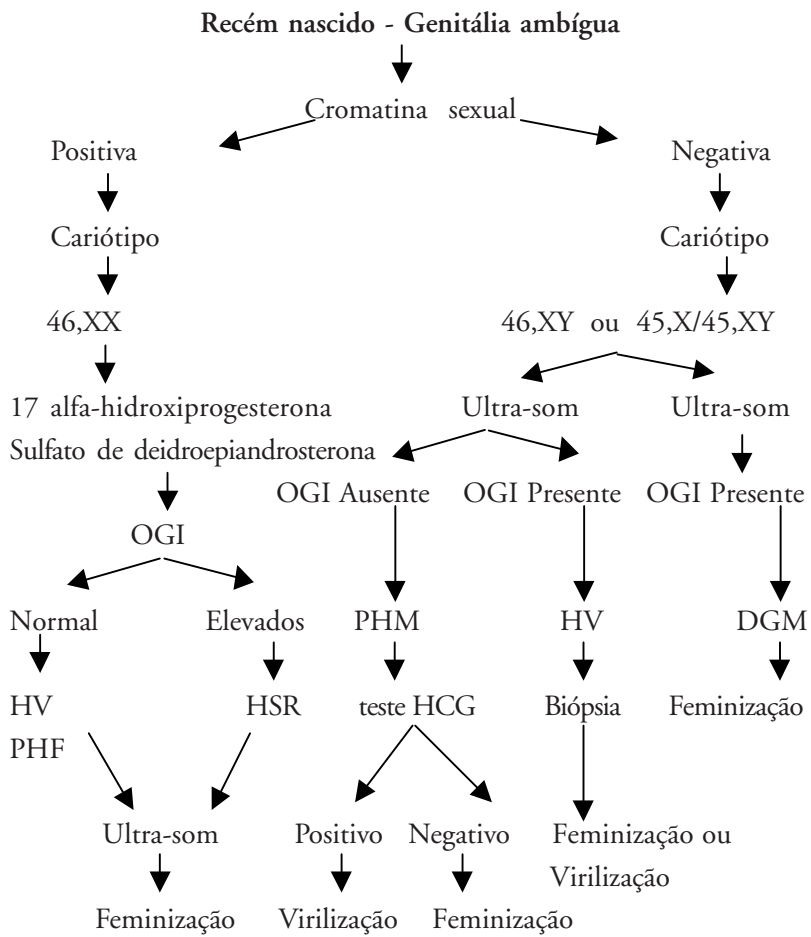
Virilização (orientação masculina):

- Procedimentos cirúrgicos: correção da hipospádia e criptorquidia e plástica de bolsa escrotal indicados na infância, e ortofaloplastia na fase puberal.

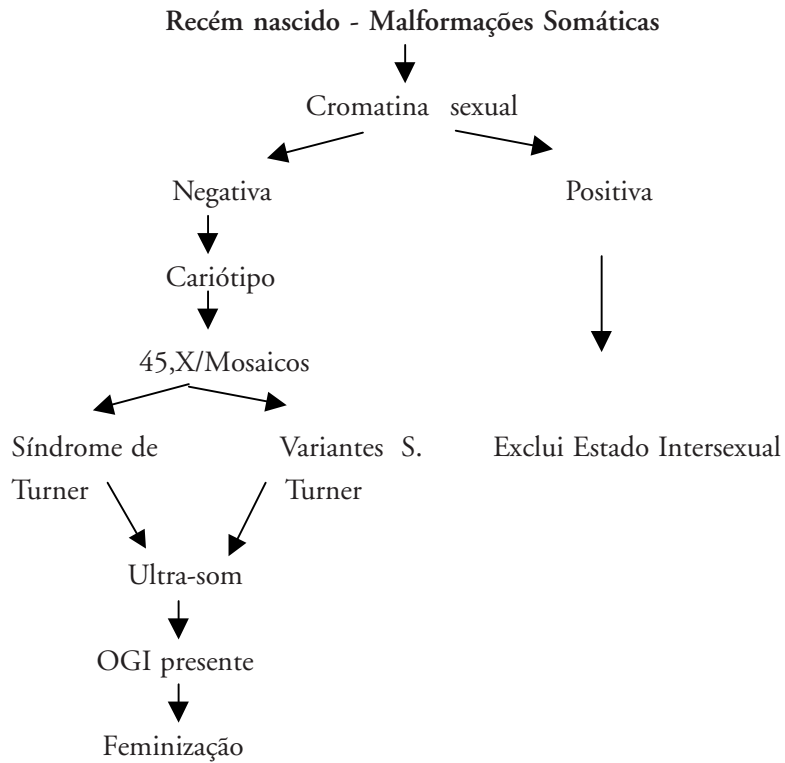
- Tratamento hormonal: indicam-se androgênios (fluormetisterona 5,0 a 10,0 mg/dia, ou metiltestosterona 2,5 mg/dia) de forma contínua a partir da época puberal.

As gônadas dos intersexos merecem especial atenção, devendo geralmente ser extirpadas na ocasião por apresentarem riscos de transformação neoplásica. Fazem exceção os ovários dos pseudo-hermafroditismos femininos que devem ser conservados e os testículos feminizantes que podem ser deixados até a puberdade quando haverá a feminização, após o que deverão também ser retirados.

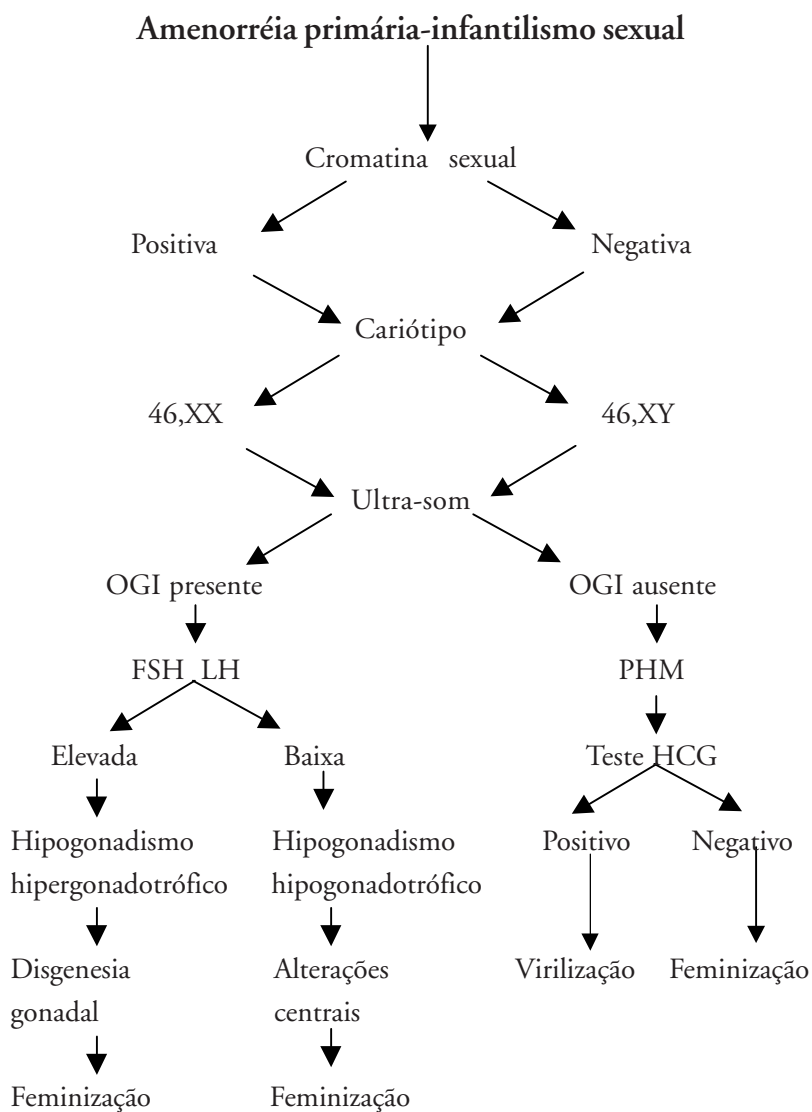
PROTOCOLO DIAGNÓSTICO E ORIENTAÇÃO SEXUAL



PROTOCOLO DIAGNÓSTICO E ORIENTAÇÃO SEXUAL

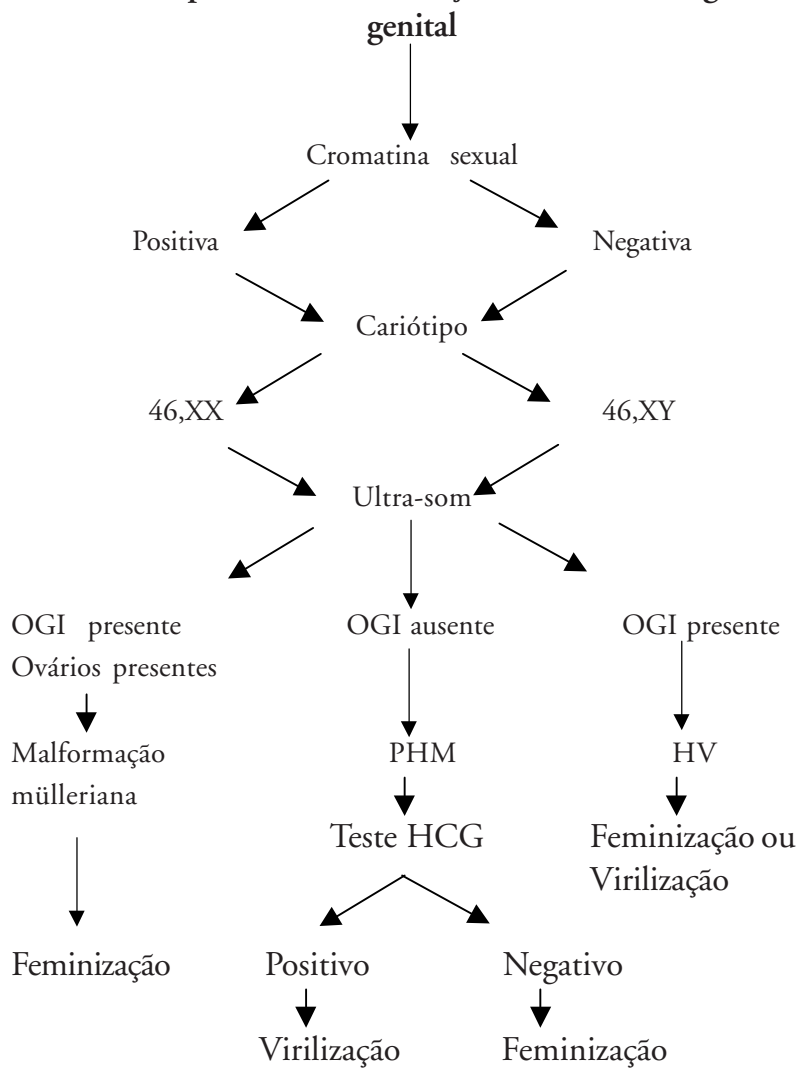


PROTOCOLO DIAGNÓSTICO E ORIENTAÇÃO SEXUAL



PROTOCOLO DIAGNÓSTICO E ORIENTAÇÃO SEXUAL

Amenorréia primária-diferenciação sexual ou ambiguidade



MALFORMAÇÕES GENITAIS SEM CONOTAÇÕES COM INTERSEXO

SINONÍMIA

Malformações müllerianas

CONCEITO

Todas as anomalias que se instalam nos órgãos genitais femininos por deficiência de aproximações-fusão ou tunelização/oriundos dos ductos de Müller e do seio urogenital.

INCIDÊNCIA

É variável conforme serviços, sendo referido que o grupo das agenesias útero-vaginais pode ocorrer em 1 para 4000 a 5000 mulheres vivas.

CLASSIFICAÇÃO

1. Anomalias da vagina e vulva

Septos transversos fenestrados ou não

Septos longitudinais

Hímen imperfurado

Hipertrofia de pequenos lábios ou duplicidade da vulva

2. Agenesias e hipoplasias

Anomalias das tubas

Anomalia do corpo uterino como nódulo sólido

Anomalia cervical

Anomalia da vagina (agenesias parciais)

Anomalia mista (agenesia de corpo e vagina): síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser

3. Útero unicorno

Único ou com um apêndice do outro lado (cavitado ou não)

4. Útero didelfo com duplicação total e septo vaginal longitudinal

5. Útero bicorno, total ou parcial

6. Útero septado, total ou parcial

7. Útero arqueado

ETIOPATOGENIA

Estas anomalias são a consequência de diferenciação incompleta dos ductos de Müller, de sua fusão anormal e a sua não-tunelização adequada com o seio urogenital. Estas anomalias não representam caráter familiar ou alterações cromossômicas, embora estas ocorrências poderão ser excepcionais como a síndrome mão-pé-útero que poderá estar acompanhada de anomalias cromossômicas tipo alterações autossômicas.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A grande variedade dos tipos destas anomalias poderão condicionar uma gama ampla de manifestações clínicas, desde a mais simples como hímen imperfurado, os septos transversos ou oblíquos da vagina que poderão induzir quadros de criptomenorréia, até as com agenesia uterina com amenorréia primária.

As anomalias de fusão costumam induzir infertilidade, irregularidade menstrual e/ou dispareunia pela impossibilidade adequada de atividade sexual.

EXAMES COMPLEMENTARES

Nas ginatresias indicam-se exame ecográfico e/ou laparoscopia diagnóstica para definir com exatidão o diagnóstico. Excepcionalmente, requer-se exame citogenético como o cariótipo ou cromatina sexual.

Nas anomalias de fusão poderá ser requerido avaliação ecográfica ou histerossalpingografia e/ou histeroscopia por suspeita de septos intrauterinos.

A avaliação radiológica ou ecográfica do aparelho urinário é obrigatória nestas situações pela concomitância das anormalidades congênitas do aparelho gênito-urinário.

TRATAMENTO

A correção destas anomalias tem como princípio básico sempre que possível o restabelecimento da função menstrual, reprodutora e sexual.

O diagnóstico precoce - os exames exatos e o estabelecimento de plano terapêutico adequado e a não-improvisação são essenciais.

As cirurgias, quando necessárias, deverão ser realizadas se possível em um único ato e permitindo restabelecimento mais precoce possível.

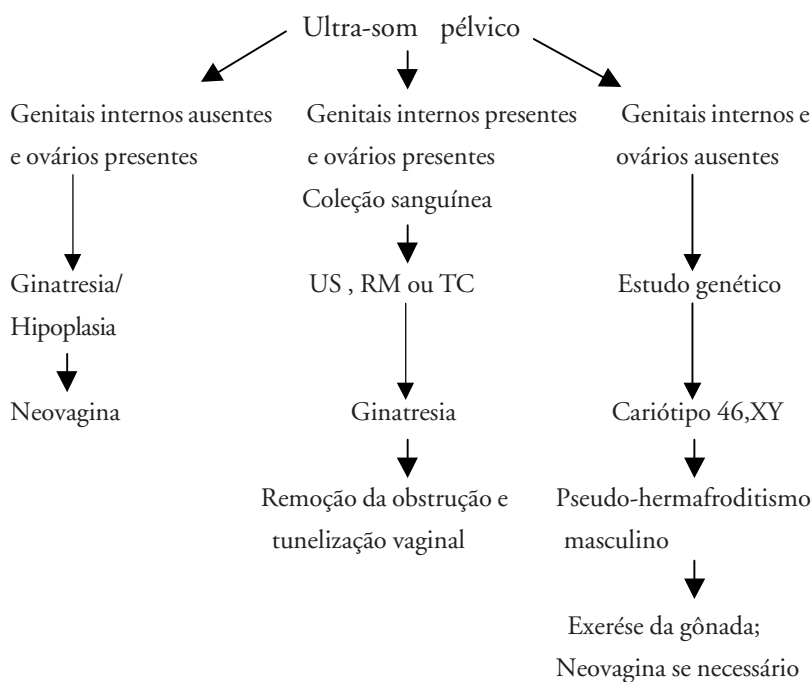
As anomalias de fusão, como a ressecção de septos intrauterinos se associados a quadros de infertilidade como abortamentos de repetição e/ou partos prematuros deverá ser feita por via histeroscópica ou por metroplastias tipo Strassmann.

Às vezes as condutas expectantes são obrigatórias e recomendadas antes que não ocorram manifestações de infertilidade.

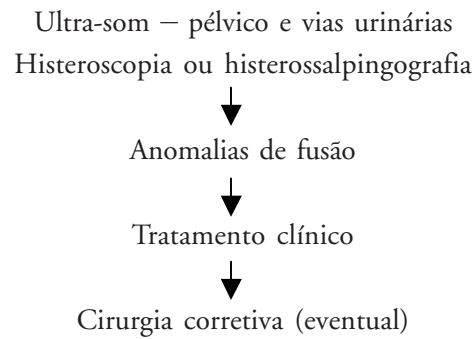
Os septos vaginais transversos - longitudinais ou oblíquos deverão ser extirpados quando diagnosticados, evitando-se retenção de fluxos menstruais.

As neovaginoplastias tipo McIndoe poderão ser indicadas, quando não houver introito vaginal. Havendo intróito vaginal depressível, deve-se indicar dilatação progressiva e incruenta pela técnica de Frank.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO EM CASOS DE AMENORRÉIA PRIMÁRIA COM DIFERENCIAÇÃO MORFOLÓGICA E/OU DISPAREUNIA



**PROTOCOLO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO
E PACIENTES COM INFERTILIDADE E OU
DISPAREUNIA**



FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

SINONIMIA

Amenorréia hipergonadotrófica

CONCEITO

Falência ovariana prematura (FOP) é a perda da função gonadal temporária ou definitiva que acontece após a menarca e antes dos 40 anos de idade, com níveis elevados de gonadotrofinas, clinicamente manifesta por amenorréia, sintomas de hipoestrogenismo e infertilidade.

INCIDÊNCIA

Aceita-se que seja de aproximadamente 0,9% na população geral e entre 5% a 15% das mulheres com amenorréia secundária. História familiar para FOP é encontrada em cerca de 4% das pacientes.

ETIOLOGIA

1. Etiologia genética

- a) Falência ovariana prematura familiar
- b) Anomalias cromossômicas (alterações estruturais, ausência do cromossoma X, trissomia X com ou sem mosaicismo)

c) Associação com miotonia distrófica e ataxia telangiectásica

d) Defeitos enzimáticos (deficiência da 17α -hidroxilase, galactosemia)

e) Anormalidades no receptor de FSH

f) Defeitos gênicos:

Gene do dedo de zinco do cromossomo X

Gene homólogo 1 do FSH

Variante da subunidade beta do LH

Gene DIA

Gene SOX 3

2. Agressões ao tecido ovariano

a) Radiação ionizante

b) Agentes quimioterápicos

c) Infecções virais

d) Tabagismo

e) Ooforectomia ou ooforoplastia bilateral extensa

3. Distúrbios da imunidade

a) Isolada

b) Associada a outros distúrbios autoimunes

4. Defeitos estruturais ou de ação das gonadotrofinas

a) Secreção de gonadotrofinas biologicamente inativas

b) Defeitos de sub unidades α ou β

e) Defeitos de receptor ou pós receptor de gonadotrofinas

5. Idiopática

Doenças auto-imunes associadas com falência ovariana prematura

Alopécia
Anemia (hemolítica adquirida e perniciosa)
Asma
Hepatite crônica ativa
Doença de Crohn
Diabetes mellitus
Glomerulonefrite
Doença de Addison
Hipoparatiroidismo
Purpura trombocitopênica idiopática
Artrite reumatóide juvenil
Ceratconjuntivite e síndrome de Sjögren
Síndrome de má absorção
Miastenia grave
Poliendocrinopatias (tipo I, tipo II e inespecífica)
Cirrose biliar primária
Anormalidades quantitativas de imunoglobulinas
Artrite reumatóide
Lupus eritematoso sistêmico
Transtornos da tiróide (tiroidite e doença de Graves)
Vitiligo

CLASSIFICAÇÃO DAS FALÊNCIAS OVARIANAS

Com depleção folicular

Deficiência do número de folículos
 Disgenesia gonadal pura
 Aplasia/hipoplasia de timo
Atresia folicular acelerada
Anormalidades do cromossomo X
Galactosemia
Químio/radioterapia ambientais

Com Disfunção folicular

Defeitos enzimáticos

Colesterol desmolase / 17 α -hidroxilase

Fatores imunológicos

Associação com doenças auto-imunes

Doença de Addison

Hipotireoidismo, diabetes, lúpus

Anticorpos anti ovarianos

Ooforites linfocíticas

Processos infecciosos

Resposta aos corticóides

Marcadores imunogenéticos

QUADRO CLÍNICO

Caracteriza-se por:

a) Distúrbios do padrão menstrual decorrente da hipofunção ovariana que vai desde o aparecimento de ciclos oligomenorréicos até a instalação da amenorréia secundária.

b) Sintomas vasomotores (ondas de calor e sudorese).

c) Alterações psicossomáticas: insônia, intolerância ao frio ou ao calor, irritabilidade e cefaléia.

d) Alterações nos órgãos alvos gonadais e em outras glândulas endócrinas - atrofia do trato genital, ganho ponderal e a longo prazo, osteoporose, aterosclerose e coronariopatias.

e) Sintomatologia específica de outras condições clínicas eventualmente associadas (hipotireoidismo, artrite reumatóide, miastenia grave, etc).

DIAGNÓSTICO

Fundamenta-se na anamnese e no exame físico. Destacam-se:

avaliação dos antecedentes familiares e pessoais (consanguinidade, quimioterapia, radiação, cirurgia, tabagismo e etc). No exame físico, procurar sinais de hipoposteronismo e de doenças associadas (hipotireoidismo, micose cutânea, artrite reumatóide e etc).

Grande dificuldade clínica é ter certeza do diagnóstico, pois habitualmente o prognóstico reprodutivo é fechado, e as conseqüências psicológicas são grandes. Sugerimos como critério: amenorréia por pelo menos 4 meses e pelo menos duas dosagens de FSH superiores a 40 mUI/ml, com intervalo superior a 10 dias. O ultra-som não ajuda a definir o prognóstico. Apenas serve para dizer que volumes ovarianos pequenos estão associados a depleção folicular, e volumes ovarianos normais, às vezes inclusive com folículos, estão associados a disfunção folicular. Por enquanto, o prognóstico clínico é semelhante, embora haja promessas futuras de obtenção de oócitos e sua maturação in vitro.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Dosagens hormonais: FSH, TSH e tiroxina livre (T4 livre)
- Pesquisa de anticorpos quando suspeita-se de doenças autoimunes: anti tireoidianos, anti tiroglobulina, fator anti núcleo (FAN), fator reumatóide e outros
- Pesquisa de defeitos cromossômicos: cariótipo, particularmente indicado nas pacientes com idade menor de 30 anos ou presença de história familiar
- Hemograma completo: pesquisa de anemias hemolíticas auto-imunes, talassemias, anemia falciforme, púrpura trombocitopênica

- Glicemia de jejum e ou GTT oral
- Enzimas hepáticas: AST e ALT (hepatite crônica, cirrose)
- Avaliação da massa óssea (densitometria)

TRATAMENTO

1. Pacientes que não desejam engravidar

Preconiza-se a terapia de reposição estroprogestínica à semelhança da utilizada na menopausa fisiológica, dando-se preferência ao esquema cíclico (estrogênio contínuo e progestagênio por 12-14 dias). As doses dos esteróides utilizados devem ser preferencialmente maiores.

ESTERÓIDES SEXUAIS MAIS UTILIZADOS

ESTROGÊNIOS*	DOSE
Estrógeno equino conjugado (EEC)	0,9 a 1,25 mg/d
Valerato de estradiol (VE)	2,0 mg/d
17 β Estradiol (17 β E)	2,0 mg/d
PROGESTOGÊNIOS**	
Acetato de medroxiprogesterona (AMP)	5 - 10 mg/d
Noretisterona	0,7 - 1,05 mg/d
Acetato de noretisterona	2,5 a 5,0 mg/d
Acetato nomegestrol	2,5 a 5,0 mg/d

ASSOCIAÇÃO

VE + Acetato de ciproterona

VE + AMP

EEC + AMP

Estradiol + acetato de noretisterona (transdérmico)

* *Contínuo*

** *12-14 dias/mês*

É bom lembrar a possibilidade de um retorno da função ovariana após o início da TRH ou após interrupção de quimioterápicos, podendo haver inclusive casos de gestação, obviamente nos casos de disfunção folicular. O uso de corticóides nos casos de doenças auto-imunes pode beneficiar a função ovariana.

2. Pacientes que desejam engravidar

De maneira geral, o prognóstico reprodutivo é reservado. Não se deve alimentar muitas esperanças. A doação de oócitos é a possibilidade mais concreta de gravidez, obviamente com a problemática ética envolvida. Doses altas de gonadotrofinas tem sido tentadas com algum êxito, mas é procedimento de exceção e naquelas em que se configura a presença de folículos remanescentes obtidos por biópsia ovariana.

São possibilidades futuras o congelamento de oócitos e maturação *in vitro* e congelamento de fatias de ovário.

ANOVULAÇÃO CRÔNICA CENTRAL

SINONÍMIA

Anovulação por disfunção do SNC – Hipotálamo – Hipófise.
Anovulação hipotálamo-hipofisária.
Amenorréia hipotalâmica.
Amenorréia psicogênica.

CONCEITO

Incapacidade do eixo hipotálamo-hipófise de responder aos sinais de retroalimentação, mesmo que sejam adequados e nos momentos apropriados, devido a distúrbios funcionais ou orgânicos daqueles setores.

INCIDÊNCIA

É a mais frequente causa de amenorréia secundária no menacme. Sua prevalência é difícil de se aquilatar, uma vez que uma boa proporção dos casos não chega ao conhecimento médico pelo fato de haver remissão espontânea.

CLASSIFICAÇÃO

Alterações na interação hipotalâmico-Hipofisária

- *Hipotalâmicas*

Lesões anatômicas (tumores, inflamações, granulomas, traumas, etc)

Deficiência isolada de gonadotrofinas (Kallmann)

- *Hipofisárias*

Hiperprolactinemias

Alteração vascular (Sheehan – apoplexia)

Adenomas hipofisários

Sela vazia

Hipofisite linfocítica (auto-imune)

Alterações na interação SNC – hipotálamo

Farmacológica

Interferência: Neurotransmissores (droga)

Prostaglandinas

Psiconeuroendócrina

Psicogênica (pseudociese, anorexia nervosa, estresse)

Nutricional

Exercícios físicos

ETIOLOGIA

A anovulação central é desencadeada, na maioria das vezes, por distúrbios funcionais sem doença orgânica. Ocorre, provavelmente, por aumento da atividade dos neurônios dopaminérgicos e dos opiáceos endógenos que levam a uma redução na frequência e na amplitude dos pulsos do GnRH. Se a causa do distúrbio funcional persistir por tempo prolongado poderá haver supressão das gonadotrofinas e evolução para hipogonadismo hipogonadotrófico, com amenorréia. Os demais fatores etiológicos podem ser observados na classificação acima.

QUADRO CLÍNICO

Alterações menstruais geralmente estão presentes e expressam o estado de anovulação crônica. Comumente apresentam-se como amenorréia ou oligomenorréia, podendo também se apresentar como ciclos menstruais curtos ou perda sanguínea irregular, com ou sem aumento de fluxo sanguíneo. São mais comuns em mulheres solteiras, magras, com profissões intelectuais, geralmente com história anterior de problemas psicossociais e traumas sócio-ambientais.

A pseudociese é caracterizada pela presença de sinais e sintomas de gravidez (náuseas e vômitos, aumento do volume abdominal, ganho de peso, amenorréia, aumento do volume mamário e colostro).

Na anorexia nervosa observamos a instalação de um hipogonadismo grave associado a perda de peso e desnutrição. Ocorre com mais frequência em adolescentes, brancas, de classe social média alta, estudantes hiperativas e introvertidas, com preocupação excessiva com dieta e exercícios físicos. Pode haver antecedentes de incesto e molestaç o sexual.

A anovulação devida a exercícios físicos ocorre, principalmente, nas corredoras de maratona e nas praticantes de balé.   menos freqüente nas nadadoras, provavelmente, pela maior porcentagem de gordura corporal destas últimas em rela o às corredoras e bailarinas. O hipogonadismo pode se manifestar por atraso da menarca nessas meninas.

Podem ser observados sinais de desnutri o e perda aguda do peso corporal em mulheres com anovula o.

Nos casos de tumores supra-selares, sintomas e sinais relativos   lesão destrutiva ou expansiva podem ser observados, tais

como cefaléia e alterações do campo visual.

A deficiência isolada de gonadotrofinas se caracteriza por hipogonadismo hipogonadotrófico, com infantilismo sexual e anosmia ou hiposmia.

Sinais decorrentes do pan-hipopituitarismo podem estar presentes em alguns tumores e na síndrome de Sheehan. Essa síndrome, decorrente da necrose hipofisária pós-parto, se caracteriza por atrofia genital, fraqueza, fadiga, perda da libido, intolerância ao frio, constipação intestinal, pulso lento, pele fria, pálida, fina, seca e perda de pêlos axilares e pubianos.

Em relação ao adenomas hipofisários, os mais comuns são os produtores da PRL. A associação de hiperprolactinemia e amenorréia nesta condição é freqüente, podendo também estar presente a galactorréia em cerca de um terço dos casos. Podem surgir outros sintomas adicionais, como distúrbios visuais e cefaléia, mormente na presença dos macroadenomas. A acromegalia e a síndrome de Cushing podem ser evidências da produção tumoral de GH e ACTH por adenoma hipofisário.

Convém lembrar que os diagnósticos das anovulações de causa funcional (psiconeuroendócrinas) são feitos por exclusão, após serem afastadas as causas orgânicas.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Anamnese

- caracterização da irregularidade menstrual: os distúrbios mais freqüentes na anovulação são oligomenorréia e amenorréia

- tempo e época de aparecimento dos distúrbios menstruais

- perda ou ganho excessivo de peso
- sintomas neurológicos que possam sugerir massa expansiva e/ou compressiva em SNC (cefaléia, perda de campo visual ou outras manifestações visuais)
- perfil psicológico: preocupação excessiva com o corpo (auto-imagem para pacientes anoréticas) ou estresse crônico
- prática de exercícios físicos extenuantes
- hábitos alimentares
- galactorréia.

Exame Físico

Atentar para:

- índice de massa corporal = peso (kg)/altura (m²)
- Sinais de hipoesrogenismo (trofismo genital)
- galactorréia.

Dosagens hormonais

- FSH, LH e PRL
- TSH na presença de hiperprolactinemia.

Teste do Progestagênio

Administrar 5 a 10 mg/dia de acetato de medroxiprogesterona via oral por 7 a 10 dias. Pacientes com bom nível estrogênico têm endométrio proliferado que sofrerá diferenciação com uso da progesterona e apresentarão sangramento por privação; pacientes hipoesrogênicas terão endométrio atrófico e portanto não terão sangramento após o uso do progestagênio.

Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética nuclear (RMN) de crânio e/ou sela túrcica para os casos de hiperprolactinemia acima de 50ng/ml ou gonadotrofinas baixas, para descartar a presença de tumores do SNC ou hipófise.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Hipotalâmicas

Em pacientes com a síndrome de Kallmann, se houver desejo de fertilidade deve-se fazer estímulo da ovulação (gonadotrofinas – GnRH pulsátil). Quando não houver desejo de gestação indica-se a reposição hormonal estroprogestativa seqüencial.

Nos casos de causa farmacológica devemos afastar o uso da droga em questão, podendo-se utilizar, a depender do caso, o estímulo com o citrato de clomifeno ou ainda a regularização do ciclo com reposição hormonal combinada seqüencial.

Nas anovulações psicogênicas (estresse, anorexia), se o caso for recente/agudo poderá ser adotada uma conduta expectante, pois boa parte é autolimitada. Se houver persistência dos sintomas ou um quadro clínico arrastado, haverá a necessidade de abordagem psicoterápica. O ginecologista deve encaminhar o caso a profissional qualificado para esta finalidade. Em casos de deficiência grave de gonodotrofinas com hipoestrogenismo, deve-se fazer reposição hormonal estroprogestativa combinada seqüencial.

Naquelas pacientes em que a causa da anovulação for o exercício físico extenuante, deve-se promover a diminuição do gasto calórico associada ou não à terapêutica estro-progestativa quando necessária.

Quando houver lesão hipotalâmica ou hipofisária (tumores, etc) a paciente deve ser encaminhada para o especialista competente.

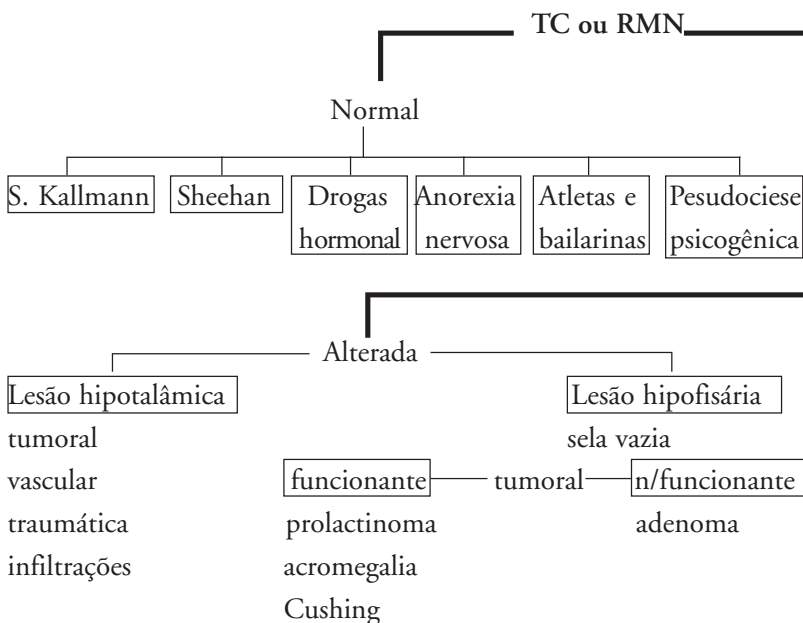
Hipofisárias

Nos casos de síndrome de Sheehan indica-se a reposição hormonal relacionada ao setor hipofisário insuficiente (gonadotrófico, tirotrófico, corticotrófico, etc.).

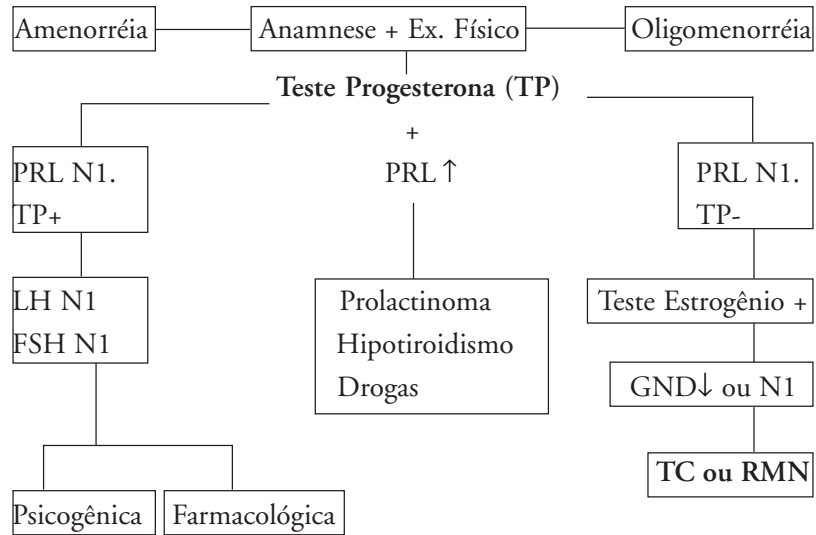
Nos tumores hipofisários não funcionantes as pacientes devem ser encaminhadas para uma abordagem neurocirúrgica e posteriormente reposição hormonal quando necessária.

Naquelas pacientes com hiperprolactemia o tratamento é realizado com o uso de agonistas dopaminérgicos, cirurgia ou associações, a depender de cada caso (ver o capítulo de síndromes hiperprolactêmicas).

ANOVULAÇÃO CRÔNICA CENTRAL - DIAGNÓSTICO



ANOVULAÇÃO CRÔNICA CENTRAL - DIAGNÓSTICO



ANOVULAÇÃO HIPERANDROGÊNICA (SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS)

SINONÍMIA

Síndrome dos ovários policísticos (SOP). Anovulação por disfunção do eixo hipotálamo-hipófise ovariano, anovulação por retrocontrole inadequado.

CONCEITO

A anovulação hiperandrogênica é a causa mais comum de infertilidade de causa endócrina e caracteriza-se pela perda da ciclicidade ovulatória por alteração nos mecanismos de retrocontrole hipotalâmico-hipofisário-ovariano, resultando em ciclos anovulatórios, irregulares, graus variados de hiperandrogenismo manifestado clínica ou laboratorialmente.

Ovários aumentados, com múltiplos cistos ovarianos bilaterais, além de obesidade central podem ser encontrados em um grande número de pacientes. Nos últimos anos, este quadro vem sendo tratado como uma doença metabólica com repercussões sistêmicas importantes, especialmente sobre o sistema cardiovascular, metabolismo glicêmico e no perfil lipídico.

INCIDÊNCIA

Corresponde a 20-30% dos casos de infertilidade femi-

nina. É a endocrinopatia mais comum na mulher, atingindo 6 a 10% delas na idade reprodutiva.

FISIOPATOLOGIA

Etiopatogenia

Apesar dos grandes avanços no conhecimento da doença nos últimos anos, a causa básica desta síndrome ainda permanece obscura. Aparentemente tudo começa com o excesso de produção androgênica, de qualquer origem. Como na grande maioria das mulheres o problema começa logo após a menarca, sugere-se que uma das causas seja alteração no processo da adrenarca durante a puberdade. Assim, as adrenais produziram excesso de androgênios que seriam convertidos periféricamente em estrogênios, principalmente estrona. Esta, por sua vez, inibe a dopamina hipotalâmica (que é inibidora do GnRH); como consequência teremos aumento dos pulsos de GnRH. Há então uma hipersecreção de LH levando à produção excessiva de androgênios, afora pelas células da teca. A transformação periférica dos androgênios em estrogênios eleva mais ainda o nível de estrona fechando-se o ciclo. Há então redução da secreção de FSH, o aumento dos andrógenos compromete o crescimento folicular e levando à formação de múltiplos cistos ovarianos, característicos da síndrome. Há acúmulo de inibina levando à redução de FSH, o que compromete a atividade da aromatase folicular, levando a um maior hiperandrogenismo ovariano. Este ciclo vicioso tem como consequência quebra do mecanismo de retrocontrole existente no eixo hipotálamo-hipófise ovariano, resultando em ciclo anovulatório.

A SOP tem sido associada à resistência insulínica. Esta,

causada por defeito em receptores e agravada pela obesidade, leva à hiperinsulinemia. A insulina potencializa o efeito do LH sobre a produção de androgênio pelas células da teca. O excesso de andrógenos e a obesidade levam à redução da SHBG o que propicia o aumento da fração livre dos andrógenos, acarretando as manifestações clínicas de acne hirsutismo, oleosidade de pele e outros.

Além disso, as alterações no metabolismo da glicose relacionadas à resistência insulínica nas pacientes com SOP levam à piora do perfil lipídico e aumento do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1). Portanto, estas pacientes apresentam após os 40 anos aumento do risco cardiovascular, com tendência a desenvolverem hipertensão arterial, doença coronariana, *diabetes mellitus* e trombose venosa.

Pacientes obesas são hiperandrogênicas e geralmente apresentam resistência à insulina e portanto a obesidade pode ser o ponto de partida para instalação deste quadro de anovulação.

Pacientes com SOP, especialmente as obesas, também apresentam maior risco de desenvolver câncer do endométrio, devido à exposição crônica aos estrogênios sem contraposição pela progesterona (ciclos anovulatórios).

QUADRO CLÍNICO

De um modo geral as pacientes se apresentam com oligo-amenorréia e sinais clínicos e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo. Algumas pode apresentar sangramento uterino disfuncional. A anovulação leva à infertilidade. As manifestações do hiperandrogenismo como acne, hirsutismo iniciam-se no período peripuberal e irão depender do nível androgênico,

da sua fração livre, da conversão periférica de testosterona em diidrotestosterona (DHT), do número de folículos pilosos (determinado geneticamente) e da sensibilidade da unidade pilosebácea ao estímulo androgênico. A obesidade é bastante comum, ocorrendo em 50% dos casos. Estas pacientes exibem uma distribuição central da gordura corporal, com uma relação cintura:quadril $>0,85$. A *acantose nigricans* pode aparecer em algumas pacientes, sugerindo a resistência insulínica.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SOP se baseia no quadro clínico e na realização de exames laboratoriais para a exclusão de doenças extragonadais.

O quadro clínico da forma tardia (não clássica) da hiperplasia adrenal congênita pode ser exatamente igual ao da SOP. O diagnóstico é feito pela dosagem da 17 alfa-hidroxiprogesterona basal ou pós estímulo com ACTH. (Ver capítulo de diagnóstico e tratamento das síndromes hiperandrogênicas)

Já nos casos de hiperprolactinemia e doença de Cushing, as manifestações clínicas podem simular a SOP. Nesses casos, em geral, a ocorrência de ciclos menstruais regulares precede a irregularidade menstrual. O TSH e a prolactina devem ser dosados.

A presença de ovários policísticos ao ultra-som e aumento da relação LH:FSH não são fundamentais para o diagnóstico. Mulheres ovulatórias com ciclos menstruais regulares podem exibir ovários com aspecto policístico ao ultra-som. Na SOP, os ovários geralmente estão aumentados de volume e com espessamento da cápsula, e os múltiplos folículos císticos apresentam-se dispostos periféricamente em forma de colar. Já a

relação LH:FSH pode permanecer inalterada em algumas mulheres com SOP.

Em casos com manifestações de hiperandrogenismo muito acentuadas, progressivas ou de início recente devem ser dosados a testosterona total e o sulfato de deidroepiandrosterona, (DHEA-S) para afastar neoplasias ovarianas ou supra-renais.

A pesquisa da resistência insulínica é aconselhável. Valores da insulina de jejum maior que 25 μ U/ml ou glicose/insulina em dosagem única no sangue, em jejum, menor que 4,5 sugerem resistência à insulina.

Para rastreamento de diabetes e intolerância à glicose, deve ser dosada a glicemia de jejum e 2 horas após 75 g de dextrosol. O perfil lipídico também é aconselhável.

TRATAMENTO

O tratamento irá depender fundamentalmente do objetivo da paciente (controlar a irregularidade menstrual, melhorar o hirsutismo ou obter uma gravidez). Entretanto, devido à existência da relação entre SOP e hiperinsulinemia, deve-se sempre orientar estas pacientes sobre medidas de prevenção para doenças cardiovasculares e diabete.

A redução do peso corporal, freqüentemente promove melhora do quadro clínico e retorno dos ciclos ovulatórios, devido principalmente à redução da resistência insulínica. Uma dieta com restrição calórica e um programa de exercícios são medidas fundamentais. A importância da manutenção de um peso adequado se deve também ao controle do perfil lipídico, prevenção de doenças cardiovasculares e do diabete, devendo ser repassada a essas pacientes.

O controle da irregularidade menstrual pode ser feito por meio do uso de progestagênios durante 10 a 12 dias por mês, devendo-se evitar a utilização de derivados da 19-nortestosterona. Preconiza-se o acetato de medroxiprogesterona VO na dose de 5 a 10 mg/dia ou progesterona micronizada VO na dose de 200 e 400 mg/dia. Nas pacientes que desejam anti-concepção, esse controle deve ser feito preferencialmente por meio de contraceptivos orais.

Quando a melhora do hirsutismo constitui o principal objetivo do tratamento, a melhor opção é a combinação de um contraceptivo oral e uma droga antiandrogênica de ação periférica como acetato de ciproterona, espironolactona ou finasterida (Ver capítulo de diagnóstico e tratamento das síndromes de hiperandrogênicas). O tratamento cosmético por meio da eletrólise ou laser de diodo deve ser realizado após no mínimo seis meses de uso dessas medicações, quando o crescimento dos pêlos já se encontra desacelerado, evitando-se a recorrência após suspensão do tratamento medicamentoso.

Para as pacientes que apresentarem níveis elevados de DHEA-S pode-se associar prednisona (2,5 a 5,0 mg/noite) ou dexametasona (0,25 a 0,5 mg/noite).

Nos casos de infertilidade, a conduta inicial (após orientações para redução do peso corporal) é a indução da ovulação com o citrato de clomifeno (50 a 150 mg por 5 dias). Nas pacientes com produção excessiva de androgênios adrenais, a associação de dexametasona ou prednisona conforme referido acima, melhora as taxas de ovulação e gravidez.

Em casos resistentes utilizam-se as gonadotrofinas, especialmente o FSH, em esquemas individualizados, começando

com baixas doses 75 UI/dia. O uso de gonadotrofinas é mais complexo, caro e com complicações, como gravidez múltipla e síndrome de hiperestímulo. A administração de um análogo agonista do GnRH previamente à estimulação ovariana pode ser útil a algumas pacientes, especialmente aquelas com alta produção androgênica ovariana.

Tendo em vista a resistência insulínica como agente importante na etiopatogenia podem se utilizar drogas que reduzam esta resistência. São elas: metformina, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona e D-qui-ro-inositol. Existem estudos com a metformina mostrando diminuição dos níveis de insulina, dos androgênios plasmáticos e a ocorrência de ovulação, comparados com placebo. Alguns estudos mostram também perda de peso, o que poderia influenciar nos resultados. Outros estudos mostraram resultados favoráveis na associação com clomifeno e mesmo um melhor controle da indução com FSH. A troglitazona pode ser hepatotóxica e deve ser evitada. Os trabalhos são todos de curta duração mas existem alguns apontando para a melhora de marcadores de aterosclerose como o PAI-1, que poderiam sugerir benefícios a longo prazo.

INSUFICIÊNCIA LÚTEA

SINONÍMIA

Corpo lúteo insuficiente. Fase lútea inadequada.

CONCEITO

A insuficiência lútea (IL) é definida como anormalidade da função do corpo lúteo com produção insuficiente ou inadequada de progesterona.

INCIDÊNCIA

A insuficiência lútea incide em 5 a 25% das pacientes abortadoras habituais e entre 1 a 3% dos casais inférteis.

A importância da entidade clínica está mais relacionada ao Setor de Reprodução Humana, contudo, as disfunções ovulatórias estão ligadas a outros distúrbios, doenças e neoplasias em Ginecologia. A perda precoce da gravidez é alta entre pacientes com infertilidade e esterilidade sem causa aparente.

ETIOLOGIA

Muitas condições patológicas podem estar associadas ou originarem a IL. Níveis baixos de progesterona na fase lútea estão relacionados a endométrios inadequados, seja no compartimento glandular seja no compartimento estromal e seriam os traços comuns encontrados na disfunção ovulatória.

Causas Centrais

Qualquer distúrbio que modifique a secreção fisiológica das neuroaminas cerebrais poderá determinar anovulação e, em grau inferior, ovulações imperfeitas e IL. Algumas destas alterações são:

- Tumores cerebrais.
- Secreção anômala de melatonina.
- Secreção anômala de endorfinas.
- Adenomas hipofisários frequentemente relacionados com hiperprolactinemias.
- Hiperprolactinemias disfuncionais.
- Doença Hipotalâmica
- Prática Esportiva.
- Estresse. Os diversos estados de estrição comprometem a secreção fisiológica das neuroaminas cerebrais originando ciclos anovulatórios ou IL. A correção do estado anímico restabelecerá a normalidade das funções cerebrais e dos ciclos menstruais ovulatórios.

Causas Ovarianas

A produção irregular dos esteróides ovarianos dificulta o amadurecimento adequado dos folículos, podendo levar a anovulação ou ovulações imperfeitas. Algumas alterações clínicas podem estar relacionadas:

- Alterações tumorais.
- Síndrome dos ovários policísticos.

Hábitos alimentares

Algumas disfunções ovulatórias podem estar relacionadas a dietas compulsivas.

Uso de drogas

O uso crônico de substâncias pode estar associado à disfunção ovulatória. Pela frequência citamos: antiinflamatórios não-hormonais; drogas com tropismo para o sistema nervoso central e outras.

Doenças gerais e consumptivas

Doenças debilitantes e crônicas comprometem todo o organismo e, logicamente, a função ovulatória.

Endocrinopatias

Entre as diversas afecções glandulares destacam-se o diabetes e as endocrinopatias secundárias a distúrbios das supra-renais e da tireóide.

Extremos da vida reprodutiva

Na puberdade e na perimenopausa há, habitualmente, ovulações inadequadas. Não há a liberação harmônica das gonadotrofinas hipofisárias havendo ovulações imperfeitas ou inexistentes.

Ovulações induzidas

As ovulações induzidas associam-se comumente a IL. Isto se torna mais evidente quando se emprega o clomifeno. A não-suplementação com derivados progestagênicos ou mesmo estrogênios associados a progestágenos leva a alta taxa de interrupções prematuras da prenhez secundárias à IL.

Esterilidade sem causa aparente

Entre as possíveis causas de esterilidade sem causa aparente relaciona-se a IL.

O quadro final de todos estes diversos estados citados acima é a ocorrência de corpo lúteo inadequado, com secre-

ção insuficiente de esteróides gonadais levando a estímulo endometrial imperfeito e produção deficitária dos fatores endometriais relevantes para a nidação.

QUADRO CLÍNICO

As disfunções ovulatórias estão comumente associadas a alterações do ciclo menstrual. A polimenorréia, a hipermenorréia e pequenas perdas sanguíneas antes ou após as menstruações poderão se manifestar. A esterilidade e a infertilidade (perdas precoces da prenhez) estão presentes.

CLASSIFICAÇÃO

Fase lútea inadequada por produção deficiente de progesterona.

Fase lútea curta.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Curva térmica basal

Embora contestada pela baixa sensibilidade, quando utilizada por mulheres motivadas e com adequado nível intelectual é, ainda, método útil e com custo nulo.

Dosagens hormonais

São imprescindíveis para o adequado estudo da função ovulatória. Níveis irregulares de LH ou de FSH, relação elevada LH/FSH na fase folicular média estão correlacionados com deficiente função ovulatória. A dosagem da prolactina é fundamental para o estudo da ovulação. Quando seus níveis estiverem elevados na fase lútea média podem associar-se a inadequada maturação endometrial.

A dosagem da progesterona na fase lútea média é a mais empregada para avaliar a função ovulatória. Níveis inferiores a 10 ng/ml na fase lútea média são compatíveis com corpo lúteo de má qualidade. Utiliza-se, ainda, o teste de Abraham no qual somam-se três dosagens de progesterona na segunda fase do ciclo. Valores menores que 15 ng/ml sugerem IL.

Biópsia do endométrio

O endométrio reflete a atividade ovariana. Nele procura-se verificar a adequada resposta da mucosa à secreção dos esteróides ovarianos. A defasagem de dois ou mais dias em relação ao dia do ciclo sugere endométrio inadequado com provável IL.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

As causas mais evidentes ou muito prováveis de anovulação, ou ovulações imperfeitas, são corrigidas suprimindo-se os fatores determinantes. Os distúrbios funcionais são tratados com vasto arsenal disponível.

As endocrinopatias tireoidianas e da supra-renal são tratadas com drogas específicas de ação nestas glândulas. O apoio do endocrinologista será solicitado para tratamento multidisciplinar. A obesidade, e a magreza excessiva (em geral aquém dos 20% de massa corporal) e as atletas, exigirão cuidados específicos. Não havendo causa definida, ou quando há disfunção, são recomendados alguns fármacos.

Clomifeno

Droga antiestrogênica, modernamente considerado um modulador seletivo do receptor estrogênico, se liga mais firmemente aos receptores provocando hipoestrogenismo relativo. Pacientes com fase folicular inadequada são candidatas ao uso de clomifeno.

O esquema clássico recomenda dose de 50 a 100 mg/dia, usualmente do 5º ao 9º dia do ciclo.

Bromocriptina/lisurida/cabergolina

Existindo níveis plasmáticos elevados de prolactina o corpo lúteo será de má qualidade ou inexistente.

Empregam-se habitualmente doses diárias a partir de 2,5 mg/dia de bromocriptina. A lisurida é empregada em doses a partir de 0,2 mg/dia. A cabergolina, recentemente introduzida no mercado brasileiro, apresenta menos efeitos colaterais, sendo usada a partir de 0,5 mg por semana.

Gonadotrofinas

As gonadotrofinas podem ser empregadas na condução de pacientes com IL na falha do clomifeno. Administra-se na 1ª fase FSH 75 UI/dia em doses progressivas até obtenção de folículo pré-ovulatório. A seguir emprega-se hCG (5000 a 10000 UI) para eclosão do folículo e doses subseqüentes para manutenção do corpo lúteo.

Deve-se acompanhar com ultra-som o crescimento dos folículos evitando-se a síndrome de hiperestimulação ovariana.

Suplementação com progestágenos ou associação estroprogestativa

Nada mais lógico que suplementar a fase lútea deficiente com o hormônio próprio, a progesterona. São empregados óvulos de progesterona (200 a 300 mg/dia) ou progesterona oral micronizada na dose de 200 a 300 mg/dia nas pacientes que desejam engravidar. Mantém-se esta dose até detecção dos batimentos cardíofetais. Nas pacientes que não desejam gravidez outra opção seria o uso de acetato de medroxiprogesterona 5 mg/dia na segunda fase do ciclo menstrual ou associação estroprogestativa

Técnicas de reprodução assistida

Esgotados os meios clínicos para correção das disfunções ovulatórias há ainda, o recurso das técnicas de reprodução assistida.

SÍNDROMES HIPERPROLACTINÊMICAS

SINONÍMIA

Hiperprolactinemia.

CONCEITO

As síndromes hiperprolactinêmicas (SHP) representam a disfunção mais comum do eixo hipotálamo-hipófise. São entidades que coexistem com níveis elevados de prolactina (PRL) e que podem acarretar múltiplas manifestações clínicas.

A PRL é um hormônio polipeptídico, sendo secretada basicamente pela adeno-hipófise. Na circulação sanguínea há quatro formas de moléculas de PRL, sendo mais ativa aquela de menor peso molecular, “small”, representando aproximadamente 80% do hormônio circulante. A forma de maior peso molecular, “big-big”, praticamente não tem atividade biológica.

O hipotálamo controla a secreção de PRL pelos lactotrofos da hipófise por meio de ação predominantemente inibitória da dopamina. A dopamina é sintetizada nos neurônios tuberoinfundibulares do hipotálamo, sendo liberada na circulação porta-hipofisária, e atinge os lactotrofos acoplando-se a receptores específicos presentes na membrana celular.

Sabe-se que diversos outros fatores podem estimular a síntese e a liberação da PRL, como o TRH (hormônio liberador de tirotrofina), VIP (peptídeo vasoativo intestinal), GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) e GABA (ácido gama-aminobutírico). Além disso, outros agentes também podem in-

fluenciar a secreção, como estrogênios, serotonina, opióides, histamina, vasopressina, neurotensina, substância P, peptídeo histidina-metionina.

A secreção de PRL é pulsátil, ocorrendo variações dos seus níveis durante o dia. No entanto, não existe um ritmo circadiano propriamente dito. Os valores circulantes da PRL aumentam durante o sono e diminuem de maneira gradual no período da manhã.

Em humanos, a principal função da prolactina é a estimulação da lactogênese durante o período gestacional e puerpério. Em condições não-gestacionais, a elevação dos níveis de PRL pode estimular a secreção láctea (galactorréia) e provocar distúrbios menstruais, mais comumente a amenorréia. Os mecanismos responsáveis pelas alterações menstruais relacionam-se principalmente a um distúrbio da secreção hipotalâmica de GnRH e conseqüente alteração da pulsatilidade do LH e do FSH, o que interfere na ovulação.

INCIDÊNCIA

A hiperprolactinemia pode ocorrer em homens, mas é mais comum em mulheres. A prevalência das SHP varia de 0,4% em população adulta não-selecionada a 9-17% em mulheres com distúrbios reprodutivos. Uma freqüência de 5% foi relatada em clínicas de planejamento familiar, de 9% em uma população de mulheres adultas amenorréicas e de 17% entre mulheres com síndrome dos ovários policísticos. A presença de amenorréia-galactorréia eleva esta prevalência a 70%.

ETIOLOGIA

Causas fisiológicas: níveis elevados de PRL são encontrados durante a gravidez, lactação, no recém-nascido, du-

rante o sono, no coito, no exercício físico, no estresse, nas primeiras duas horas pós-prandiais e conseqüente a estimulação dos mamilos.

Causas farmacológicas: as drogas que estimulam a secreção de PRL apresentam um amplo espectro de aplicações terapêuticas e todas têm em comum a interferência no metabolismo ou na ação da dopamina.

Causas farmacológicas da hiperprolactinemia:

Antagonistas dopaminérgicos:

- Fenotiazinas (clorpromazina)
- Butirofenonas (haloperidol)
- Benzamidas (metoclopramida, sulpirida, veraliprida)

Drogas depletoras da dopamina:

- Alfa-metildopa
- Reserpina

Drogas que atuam por meio de mecanismos não-dopaminérgicos:

- Estrogênios
- Progestagênios
- Antidepressivos tricíclicos (inibidores da MAO)
- Opiáceos
- Cocaína
- TRH

Causas patológicas: assim como as causas farmacológicas as causas patológicas de hiperprolactinemia incluem qualquer alteração que interfira com a ação da dopamina nos lactotrofos hipofisários, afetando o efeito inibitório na produção da prolactina. A hiperprolactinemia provocada por tumor hipofi-

sário, denominado prolactinoma é causa bastante freqüente. Quando o diâmetro do tumor for menor do que 10 mm é chamado microadenoma e quando maior, macroadenoma. São tumores benignos de crescimento habitualmente lento e excepcionalmente podem comprimir as estruturas vizinhas (principalmente o trato óptico), tornando-se motivo de preocupação. Ocasionalmente, tumores não secretores de PRL desenvolvem-se dentro ou acima da hipófise, se grandes, comprimem o talo hipofisário, bloqueando o fluxo de dopamina do hipotálamo para a hipófise.

Constituem causas também importantes de hiperprolactinemia patológica o hipotireoidismo e a insuficiência renal. Entretanto, em grande parte dos casos não se detecta a causa de elevação de PRL, sendo rotulados como idiopáticos.

Causas patológicas de hiperprolactinemia:

Tumores hipofisários

- Prolactinomas
- Acromegalia
- Síndrome da sela vazia
- Secção da haste hipofisária
- Tumores não secretores
- Angiossarcoma

Lesões hipotalâmicas

- Histiocitose
- Sarcoidose
- Granuloma eosinófilo
- Tumores - crânofaringeomas, meningeomas, disgerminomas
- Radioterapia

Produção ectópica por tumores

- Carcinoma broncogênico
- Hipernefroma

Doenças endocrinometabólicas

- Hipotireoidismo
- Doença de Addison
- Hiperplasia adrenal
- Insuficiência renal crônica
- Síndrome de Nelson
- Hepatopatia crônica

Doenças e lesões irritativas da parede torácica:

- Herpes zoster
- Mastectomias
- Toracotomias
- Mastoplastias
- Dermatite atópica
- Queimaduras

QUADRO CLÍNICO

Entre as manifestações clínicas na mulher, assinalam-se a galactorrêa, as alterações menstruais e a infertilidade. A galactorrêa é encontrada em 30 a 80% dos casos e, com relativa frequência, constitui achado de exame. Os distúrbios menstruais são os mais diversos, variando desde alterações de intervalo curto ou longo até amenorréia. A infertilidade decorre, sobretudo, do estado de insuficiência lútea ou anovulação crônica. Também é considerada importante causa de aborto espontâneo.

Em fases mais avançadas há redução conseqüente dos níveis de estrogênios com diminuição do trofismo dos genitais,

existindo útero reduzido nas suas dimensões, vagina seca e atrófica. Poderá suceder também diminuição da libido e mais tardiamente, o aparecimento do osteoporose.

Na existência de macroadenoma hipofisário são comuns a cefaléia e as alterações decorrentes de compressão de estruturas vizinhas pela massa tumoral, como por exemplo o comprometimento de campo visual.

Nos homens, o aumento dos níveis de PRL induz a diminuição dos níveis de androgênios, a redução da libido, a impotência e poderá surgir também galactorréia com quadros de hipogonadismo e infertilidade.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se nos dados clínicos e na determinação da PRL basal. No exame físico, deve-se reforçar a pesquisa da galactorréia e do trofismo genital. No início da investigação devem-se afastar outras causas como gravidez, uso de drogas, hipotireoidismo (pela dosagem de TSH) e insuficiência renal crônica.

A determinação sérica dos níveis basais deve ser realizada pela manhã, em jejum, evitando-se o estresse da punção venosa, aguardando-se alguns minutos pós-punção para a colheita. De uma maneira geral (dependendo da técnica e do laboratório), níveis de 5 a 25 ng/ml são normais e valores superiores a 100 ng/ml são sugestivos de tumores. Atenção deve ser dada a pesquisa da “big-big” prolactina nos casos de níveis elevados de PRL sem grandes repercussões clínicas

A investigação radiológica da sela túrcica, por meio da tomografia computadorizada (TC) ou da ressonância magnética nuclear (RMN), quando disponíveis, completa o procedi-

mento diagnóstico nos casos em que há suspeita de tumor. Na impossibilidade destes exames, a radiologia simples da sela pode detectar alterações selares de grande extensão. Nos casos com macropolactinoma recomenda-se o exame neuro-oftalmológico, bem como a avaliação do campo visual (campimetria).

TRATAMENTO

O tratamento visa a correção da galactorréia, restabelecimento da função reprodutora e menstrual e correção do déficit estrogênico, bem como a prevenção da expansão selar.

Tratamento clínico

O tratamento das hiperprolactinemias é, sobretudo, medicamentoso. Utilizam-se em geral, agonistas dopaminérgicos. Com relação aos prolactinomas, a conduta também é fundamentalmente clínica, pois os agonistas dopaminérgicos têm efeito antitumoral.

Os agonistas dopaminérgicos são, em geral, derivados da ergotamina. A bromocriptina e a lisurida têm ação dopaminérgica prolongada. A normalização dos valores de PRL e da função gonadal ocorre na grande maioria dos casos. A regularização dos ciclos menstruais instala-se, via de regra, após dois a três meses de tratamento. Os ciclos tornam-se novamente ovulatórios, com o retorno da fertilidade.

Utiliza-se a bromocriptina na dose média de 7,5 mg ao dia; entretanto, é necessário que se faça um ajuste individual. Assim, inicia-se o tratamento com pequenas doses (1,25 mg), durante as refeições, e se necessário vai-se aumentando a dose até que se obtenha a normalização das taxas de PRL. Desse

modo, consegue-se diminuir a incidência de efeitos colaterais, melhorando-se a adesão ao tratamento. Recentemente, demonstrou-se que uma única dose diária é tão eficaz quanto a administração de doses fracionadas, sem acarretar maiores efeitos colaterais.

Como efeitos colaterais do tratamento clínico poderá ocorrer:

- Cefaléia
- Hipotensão ortostática
- Náuseas e vômitos
- Alucinação (< 1%)
- Fadiga
- Cólica abdominal
- Congestão nasal
- Depressão
- Tonteira

A lisurida, também derivada do ergot, age como agonista dopaminérgico e antagonista da serotonina. A dose inicial é de 0,1 a 0,2 mg por via oral, após as refeições, devendo-se posteriormente, adequar a dose para cada caso. Sua eficácia é comparável à da bromocriptina.

A cabergolina é um derivado do ergot com alta afinidade pelo receptor da dopamina. Tem uma meia vida longa por volta de 65 horas, podendo ser utilizada uma ou duas vezes por semana. A dose mais habitualmente utilizada varia de 0,5 a 3,0 mg, duas vezes por semana.

Além da queda dos níveis de PRL, os derivados do ergot são também eficazes na redução do volume do tumor.

Nos últimos anos tem sido desenvolvidas novas preparações destes compostos com maior eficácia, ação prolongada e

com menor incidência de efeitos colaterais, tais como a pergolida, a tergurida, dentre outros. Além disso são também disponíveis apresentações da bromocriptina de absorção lenta e na forma injetável, de efeito prolongado, e que são administradas mensalmente por via intramuscular profunda. Uma outra droga efetiva e que não é derivada da ergotamina é a quinagolida (CV 205-502), que pode ser efetiva em tumores resistentes à bromocriptina, possui menores efeitos colaterais, além de apresentar propriedades antidepressivas.

Cirurgia (ressecção transesfenoidal seletiva)

O tratamento cirúrgico fica reservado apenas para os casos sem resposta ao tratamento clínico ou quando o paciente não suporta a medicação. Mesmo nos casos de macroadenomas com expansão extra-selar, o tratamento clínico deve preceder o tratamento cirúrgico. O risco cirúrgico envolve lesões de estruturas normais da hipófise, em geral com o desenvolvimento de diabetes insipidus, fistulas do líquido cerebro-raquidiano e pan-hipopituitarismo (principalmente nos macroadenomas). Os resultados são inferiores aos do tratamento clínico, 40% para os macroadenomas e 80% para os microadenomas; e com uma taxa alta de recorrência, 70% para o microadenoma e 10% para o macroadenoma.

Radioterapia

A radioterapia é uma alternativa para as pacientes com macroprolactinomas não completamente ressecados cirurgicamente e nos casos de tumores mistos (produtores de GH ou ACTH). Os resultados são ainda piores que a cirurgia, e a complicação mais comum é o pan-hipopituitarismo, que pode aparecer até 10 anos após o tratamento.

Tratamento conservador

Nas pacientes assintomáticas, na ausência de macroadenomas e que não desejam engravidar, a opção por não tratar é viável, devendo as pacientes serem controladas anualmente mediante monitoramento dos níveis séricos da PRL, não existindo, ainda, dados claros sobre a relação do uso de anticoncepcionais hormonais e terapia de reposição hormonal nestas pacientes.

Tempo de tratamento

O tratamento é em geral prolongado, com dose de manutenção efetiva, acompanhando-se por monitorização clínica e pela dosagem de PRL plasmática a cada quatro a seis meses.

A critério clínico, após um período de tratamento longo (um a dois anos) poderá ser tentada a retirada progressiva da medicação.

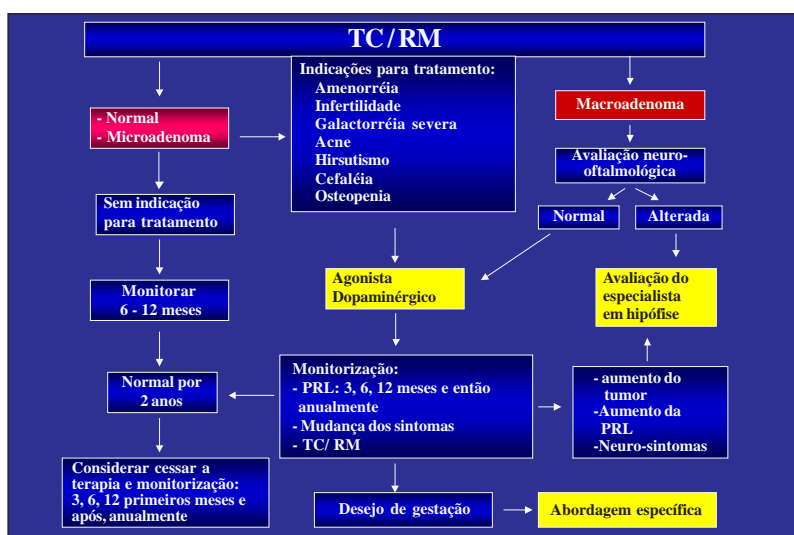
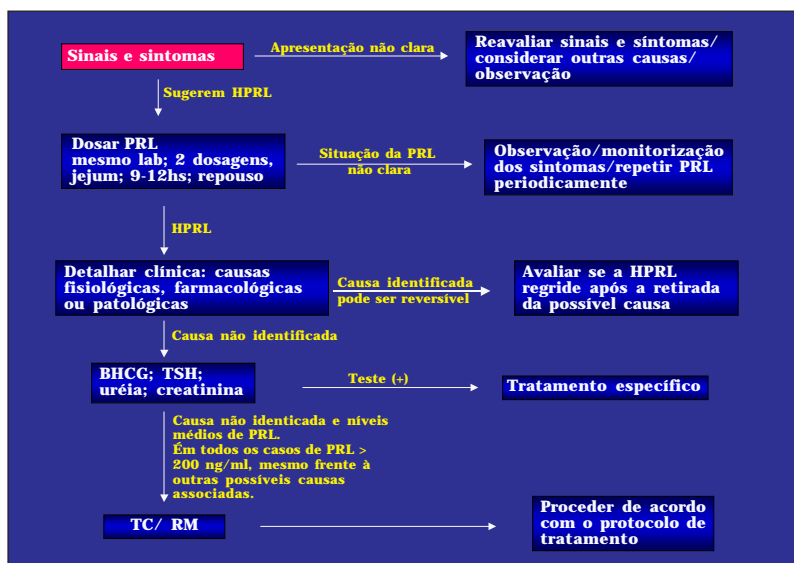
Gravidez

Sucedendo a gestação, a droga deverá ser suspensa tão logo seja diagnosticada, e o acompanhamento deverá ser clínico. Observando-se a ocorrência de cefaléia e de alterações do campo visual, indica-se campimetria e avaliação neurológica. Os agonistas dopaminérgicos são eficazes mesmo durante a gestação, podendo ser reindicados nos casos de expansão tumoral.

Anticoncepção:

Não há restrições quanto a nenhum dos métodos contraceptivos, apesar de persistirem dúvidas da relação estrogênio exógeno e hiperprolactinemia.

HIPERPROLACTINEMIA – DIAGNÓSTICO FLUXOGRAMA



TC - Tomografia Computadorizada RM - Ressonância Magnética

ESTADOS HIPERANDROGÊNICOS

CONCEITO

O aumento das concentrações de hormônios androgênicos ativos na circulação e/ou maior sensibilidade dos tecidos-alvo à ação destes hormônios determinam manifestações clínicas ou subclínicas conhecidas como hiperandrogenismo.

INCIDÊNCIA

Varia de acordo com as regiões e com os diferentes serviços.

ETIOLOGIA

O hiperandrogenismo pode decorrer de produção aumentada de androgênios pelos ovários ou pelas supra-renais; aumento da disponibilidade de testosterona livre secundária a menor produção hepática da proteína ligadora de esteróides sexuais (SHBG) ou aumento da sensibilidade periférica aos androgênios. As causas mais frequentes de tais alterações estão enumeradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Causas de hiperandrogenismo feminino de acordo com a origem glandular (ovariana ou adrenal) ou periférica e situações que podem estar associadas ao hiperandrogenismo.

Ovariano	Adrenal	Periférico	Outras situações associadas
Síndrome dos ovários policísticos	Hiperplasia adrenal congênita (forma não-clássica)	Hirsutismo idiopático	Diminuição da SHBG
Hipertecose	Síndrome de Cushing	Drogas com ação androgênica	Hiper ou hipotireoidismo
Tumores virilizantes	Tumores virilizantes		Obesidade
			Hiperprolactinemia
			Resistência Insulínica

QUADRO CLÍNICO

A síndrome hiperandrogênica manifesta-se na forma de alterações do ciclo menstrual (anovulação com ou sem irregularidade menstrual), distúrbios metabólicos, androgenização do complexo pilo-sebáceo (hirsutismo, acne, seborréia, alopecia) ou, em grau mais intenso, na forma de virilização (hipertrofia do clitóris, redução da tonalidade de voz, aumento da massa muscular).

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O diagnóstico do hiperandrogenismo feminino deve ser inicialmente sintomático e posteriormente etiológico.

Diagnóstico sintomático

Consiste em definir se existe ou não hirsutismo, se o início foi insidioso ou abrupto e a evolução rápida ou lenta para se direcionar o diagnóstico para causas tumorais ou funcionais e se a paciente apresenta anovulação. Para que fique bem caracterizado, é conveniente observar:

- Hirsutismo é o crescimento excessivo de pêlos terminais com distribuição topográfica tipicamente masculina. Não deve ser confundido com hipertricose (excesso de pêlos restrito às regiões onde a mulher normalmente os tem) nem com a simples presença de pêlos “indesejados”. Um instrumento útil para confirmar o hirsutismo e acompanhar objetivamente a sua evolução é a escala de Ferriman e Gallwey modificada, que classifica em quatro estágios a densidade pilosa em nove áreas corporais bem delimitadas (Tabela 2). A somatória dos pontos superior a oito indica necessidade de investigação diagnóstica.

Tabela 2- Classificação semiquantitativa do hirsutismo*

Localização	Nota	Definição
Lábio superior	1	alguns pêlos nas comissuras
	2	vários pêlos nas comissuras
	3	vários pêlos das comissuras à metade da linha média
	4	pêlos cobrindo todo o lábio superior
Mento	1	alguns pêlos difusos
	2	pêlos difusos com algumas zonas de concentração
	3	cobertura completa leve
	4	cobertura completa densa
Tórax	1	pêlos periareolares
	2	pêlos sobre a linha média, além dos periareolares
	3	fusão das duas zonas com cobertura de $\frac{3}{4}$ do tórax
	4	cobertura completa
Dorso	1	alguns pêlos difusos
	2	vários pêlos, sempre difusos
	3	cobertura completa leve
	4	cobertura completa espessa
Região lombar	1	tufo de pêlos na região sacra
	2	com extensão lateral
	3	cobertura de $\frac{3}{4}$ da região
	4	cobertura total
Abdômen superior	1	alguns pêlos sobre a linha média
	2	vários pêlos sobre a linha média
	3	cobertura de 50% da região
	4	cobertura total
Abdômen inferior	1	alguns pêlos sobre a linha média
	2	vários pêlos sobre a linha média
	3	banda de pêlos sobre a linha média
	4	pilosidade em forma de triângulo invertido
Braços	1	pêlos esparsos atingindo $\frac{1}{4}$ da superfície do membro
	2	pilosidade mais extensa mas sem cobertura completa
	3	cobertura completa leve
	4	cobertura completa densa
Coxas	1	pêlos esparsos atingindo $\frac{1}{4}$ da superfície do membro
	2	pilosidade mais extensa mas sem cobertura completa
	3	cobertura completa leve
	4	cobertura completa densa

*Critérios propostos por Ferriman e Gallway (J Clin Endocrinol Metab 1961;21:1440-1448).

- É essencial determinar se a paciente ovula regularmente ou apresenta uma disfunção ovulatória, o que nem sempre pode ser feito apenas pelo relato da frequência menstrual. Curvas de temperatura basal e/ou uma dosagem de progesterona entre os dias 20 a 24 do ciclo podem ser usadas para verificar se as pacientes com ciclos “regulares” estão efetivamente ovulando.

Diagnóstico etiológico

É a identificação da causa do hiperandrogenismo. A solicitação de exames está subordinada aos dados obtidos da história e exame clínico. Dosagens de testosterona total, sulfato de deidroepiandrosterona, deidroepiandrosterona, androstenediona, 17OH-progesterona, prolactina e TSH são factíveis. As causas mais frequentes são a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e a hipersensibilidade periférica (hirsutismo idiopático). Dentre as causas mais raras deve-se investigar a presença de hiperplasia supra-renal congênita forma de início tardio e de tumor produtor de androgênios. Para estabelecer corretamente o diagnóstico etiológico atenta-se para:

- A SOP caracteriza-se por hiperandrogenismo associado à anovulação, alterações menstruais e eventualmente à resistência insulínica periférica aumentada.

- A ultra-sonografia é útil no rastreamento de tumores do ovário e na avaliação do endométrio, particularmente nas pacientes em amenorréia.

- A prevalência de hiperplasia supra-renal congênita de início tardio por deficiência de 21-hidroxilase (21-OH), da 3 β -hidroxiesteróido desidrogenase (3 β HSD) e de 11-hidroxilase

(11-OH) entre mulheres hirsutas varia de 1 a 10%, dependendo da população estudada. Esta etiologia deve ser investigada com a dosagem de 17-OH progesterona, se possível 60 minutos após a administração intramuscular de 0,25 mg de ACTH. Valores plasmáticos pós-ACTH > 10 ng/ml são indicativos de deficiência de 21-OH. Para o diagnóstico da deficiência da 3 β HSD utiliza-se a dosagem de deidroepiandrosterona (DHEA). Valores de DHEA superiores a 1.818 ng/ml após estímulo com ACTH sugerem este defeito. A deficiência de 11-OH é bastante rara.

- Hirsutismo idiopático é diagnóstico de exclusão reservado para pacientes hirsutas ovulatórias com níveis normais de androgênios circulantes, inclusive a testosterona livre.

- Hiperprolactinemia e doenças da tiróide podem induzir a hiperandrogenismo e anovulação, mas existem pacientes em que essas doenças são responsáveis apenas pelo distúrbio ovulatório, não gerando hiperandrogenismo.

- Tumores secretores de androgênio são raros e o diagnóstico baseia-se nas concentrações de testosterona sérica superiores a 200 ng/dl. Valores de sulfato de deidroepiandrosterona superiores a 5000 ng/ml são sugestivos de tumor da supra-renal. Nos casos de suspeita clínica de tumor, principalmente se acompanhados de níveis altos de testosterona, a investigação prossegue com exames de imagem dos ovários e adrenais.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento medicamentoso do hiperandrogenismo deve levar em conta a etiologia, a queixa principal da paciente e as eventuais contra-indicações de certas drogas. O tratamen-

to visa diminuir a síntese dos androgênios pelos ovários (em geral com o uso de anticoncepcionais orais), associado ou não a antagonistas do receptor de androgênio (antiandrogênios, como a espironolactona, 100 a 200 mg/dia; o acetato de ciproterona, 50 a 100 mg/dia 10 dias por mês, iniciado-se no quinto dia do ciclo). A flutamida deve ser usada com cuidado devido seus efeitos colaterais hepatotóxicos. A finasterida é ainda droga de uso experimental. Nos casos de hiperplasia adrenal congênita, forma não-clássica, utilizam-se glicocorticóides (dexametossana, 1 mg/dia ou prednisona 5mg/dia) que levam à supressão dos androgênios adrenais e regularização do ciclo e impedem a eventual ocorrência de adenoma de supra-renal.

A melhora do hirsutismo começa a ser observada, normalmente, entre 6 e 12 meses de tratamento e somente após prazo mínimo de 6 meses, caso o efeito seja insatisfatório, justifica-se modificar o esquema terapêutico. O tratamento não tem duração rígida mas produz resultados melhores se for continuado por pelo menos 18-24 meses. As pacientes devem ser reavaliadas periodicamente para observação da resposta terapêutica. A melhora do hirsutismo pode ser avaliada pelo índice de Ferriman e também pela frequência e duração das depilações.

Antes de prescrever qualquer medicamento é necessário conhecer detalhadamente as limitações, os riscos e os cuidados necessários no seguimento dos usuários.

Outras opções terapêuticas incluem: análogos do GnRH e metformina (nos casos de resistência à insulina). Outras etiologias como hiperprolactinemia, doenças da tireóide, síndro-

me de Cushing e tumores terão seu tratamento específico independentemente do hiperandrogenismo.

A terapia do hiperandrogenismo e de suas manifestações inclui também medidas cosméticas, que podem ser iniciadas a partir do terceiro mês de tratamento farmacológico, quando os níveis de androgênios circulantes devem estar normalizados. Estas medidas incluem descoloração (descolorir os pêlos com solução em partes iguais de óleo “bleaching” e água oxigenada 10 volumes); depilação com cera ou pinça, eletrólise dos pêlos (tem a desvantagem de requerer múltiplas sessões e de ser um procedimento doloroso) e depilação a laser (é eficaz nos pêlos com alta concentração de melanina e requer várias sessões).

Para as pacientes obesas, é muito importante prescrever dieta hipocalórica e exercícios físicos visando à perda de peso. O controle alimentar é indispensável para qualquer paciente com hiperandrogenismo, em especial quando existe hiperinsulinemia.

SANGRAMENTO UTERINO DISFUNCIONAL

SINONÍMIA

Hemorragia uterina disfuncional; sangramento endometrial disfuncional.

CONCEITO

É a perda sangüínea anormal oriunda da cavidade uterina, na ausência de doenças orgânicas.

INCIDÊNCIA

É uma das queixas mais comuns em consultórios de Ginecologia, acometendo todas as faixas etárias, desde a adolescência até a perimenopausa. Estima-se que, das pacientes com sangramento uterino disfuncional (SUD), 50% estejam ao redor dos 45 anos de idade e 20% sejam adolescentes.

ETIOLOGIA

Usualmente está associado a função ovariana anormal e anovulação, quando se manifesta mais freqüentemente por uma hemorragia uterina irregular, indolor, abundante e fora de padrão. A origem é endometrial, atribuída às alterações nos mecanismos neuro-endócrinos que controlam a menstruação.

CLASSIFICAÇÃO

Sangramento uterino disfuncional ovulatório:

- Sangramento da ovulação (meio do ciclo): secundário à queda brusca dos estrogênios na rotura do folículo.
- Sangramento pré-menstrual: devido à produção insuficiente de progesterona, principalmente no climatério.
- Persistência do corpo lúteo (Halban): atraso menstrual seguido de perda sanguínea irregular.

Sangramento uterino disfuncional anovulatório: manifesta-se por alterações na quantidade, duração ou intervalo dos ciclos menstruais. A perda sanguínea normalmente é maior que 70 ml, a duração do fluxo é superior a sete dias e o intervalo pode ser menor que 21 ou maior que 35 dias. O mais importante é a queixa de mudança de padrão, pois usualmente uma paciente apresenta os mesmos parâmetros durante toda a sua menacme.

DIAGNÓSTICO

É um diagnóstico de exclusão, essencialmente clínico, valorizando-se os dados observados na anamnese e nos exames físico e ginecológico. Deve-se ter em mente o diagnóstico de gestação, pois a causa mais comum de um sangramento de início abrupto e anormal é de uma gestação não-diagnosticada. Também é de vital importância o diagnóstico de coagulopatias em crianças e adolescentes, responsáveis por 20% dos sangramentos nessa faixa etária, apesar da principal causa ainda ser anovulação. O ginecologista deve oferecer à paciente uma avaliação diagnóstica custo-efetiva e minimamente invasiva, proporcionando um tratamento direcionado a cada caso.

Deve-se proceder a anamnese e exame físico detalhados, e exames laboratoriais e de imagem quando indicados. O diagnós-

tico do SUD pode ser exclusivamente clínico e o médico pode efetuar a *prova terapêutica*; se não obtiver bom resultado implica necessariamente em utilização de métodos complementares de diagnóstico na busca de uma causa orgânica. A avaliação clínica, laboratorial e de imagem visa excluir patologias orgânicas.

A história médica precisa abordar dados relativos a menarca, o intervalo entre os ciclos, bem como sua frequência, excluindo o uso de hormônios exógenos, anticoagulantes, fenotiazinas e digitálicos.

O dado mais importante no exame da paciente são os relativos ao exame pélvico. Durante este exame, o períneo, a vagina e o colo uterino devem ser inspecionados na busca de lesões ou trauma. A colheita da citologia oncológica deve ser incluída, mas o diagnóstico de câncer cervical pode ser feito pela visualização do tumor. A palpação uterina determina o tamanho e a consistência do útero e indica a possibilidade de gravidez ou a presença de miomas. Se houver dúvidas, a ultra-sonografia pode ser utilizada. Em casos específicos a biópsia endometrial, com ou sem histeroscopia pode ser de grande utilidade. Outras medidas que podem ajudar no diagnóstico de SUD é o teste da progesterona que confirma o sangramento anovulatório.

Os testes de laboratório podem ser sumariamente distribuídos em três categorias: básicos (teste de gravidez e hemograma completo), endócrinos (prolactina, função tireoidiana, androgênios), metabólicos/hemostasia (coagulograma, função hepática e creatinina)

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com hemorragia uterina

disfuncional deve ser delineado pelos níveis séricos de hemoglobina e o tipo do sangramento. O mais importante é avaliar o impacto da perda sanguínea. A hospitalização deve ser considerada quando os níveis de hemoglobina estão abaixo de 8,0 g/dl.

O objetivo do tratamento em pacientes hemodinamicamente estáveis visa a estimulação/proliferação e a maturação do endométrio e sua posterior descamação (menstruação), de uma maneira ordenada e sequencial. O tratamento clínico é a terapia primária na maioria dos casos. Muitas pacientes que apresentam pequenos sangramentos disfuncionais não necessitam de tratamento, sendo suficiente o esclarecimento da causa básica.

Os agentes terapêuticos mais utilizados incluem o uso de esteróides sexuais, antiinflamatórios não-hormonais e em alguns casos agonistas dos hormônios liberadores de gonadotrofinas.

O tratamento hormonal deve ser subdividido em ataque, manutenção, preventivo e etiológico, e realizado como se segue.

Ataque: associação de estrogênios e progestogênios (Primosiston), ou similar, tipo Premarin 25 mg, 1 ampola de EV de 6/6/horas até parar o sangramento.

Manutenção: pílula de média dosagem por 21 dias, com intervalo de 7 dias, por 3 ciclos, ou associação de estrogênios e progestogênios (Primosiston comp.), 1 comprimido 3 vezes ao dia por 20 dias.

Preventivo: acetato de medroxiprogesterona (Farlutal) ou acetato de anidro-hidróxi-norprogesterona (Primolut Nor) 10 mg/dia, do 15º ao 25º dia do ciclo.

Etiológico: paciente com ovários policísticos e desejo de gestação: citrato de clomifene (Serofene, Clomid) 50 mg/dia, do 5º ao 9º dia do ciclo. Casos com hiperprolactinemia:

bromoergocriptina (Bagren ou Parlodel), 2,5 a 5,0 mg/dia, ou similar, tipo Dostinex, 1 comprimido 2 vezes por semana, até normalizar a menstruação.

SANGRAMENTO UTERINO DISFUNCIONAL

