Ginecologia Endócrina

Manual de Orientação

Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

1996

Ginecologia Endócrina

Manual de Orientação

Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

Sociedade Brasileira de Ginecologia Endócrina

EDITORES
Rui Alberto Ferriani
Marcos Felipe Silva de Sá

COORDENADOR DO PROJETO MANUAIS DA FEBRASCO
Alberto Soares Pereira Filho

1996

Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

DIRETORIA

Presidente
Hildoberto Carneiro de Oliveira

Secretário Executivo
Osmar Teixeira Costa

Vice-Secretário Executivo
Antonio Hélio Oliani

Vice-Presidente Região Norte
Manoel de Almeida Moreira

Vice-Presidente Região Nordeste
Arnaldo Afonso Alves de Carvalho

Vice-Presidente Região Centro-Oeste
Resalla Salum (in memoriam)

Vice-Presidente Região Sul
Heitor Hentschel

Comissão de Educação Continuada

Hildoberto Carneiro de Oliveira
Osmar Teixeira Costa
Ivan Lemgruber

Comissão Nacional Especializada de Endocrinologia

Presidente
Marcos Felipe Silva de Sá

Vice-Presidente
Edmund Chada Baracat

Secretário
Rui Alberto Ferriani

Sociedade Brasileira de Ginecologia Endócrina

Presidente
Marcos Felipe Silva de Sá

Vice-Presidente
Lucas Vianna Machado

Secretário
José Arnaldo de Souza Ferreira

Tesoureiro
Rui Alberto Ferriani

GINECOLOGIA ENDÓCRINA

Manual de Orientação

Autores

Aloísio Bedone
Álvaro Petracco
Anaglória Pontes
Ângela Maggio da Fonseca
Aroldo Fernando Camargos
Carlos André Henriques
César Eduardo Fernandes
Edmund Chada Baracat
Elsimar Coutinho
Hans Wolfgang Halbe
Hélio de Lima F. Fernandes Costa
José Arnaldo de Souza Ferreira
José Mendes Aldrighi
José Weydson de Barros Leal
Laourival Antonio de Luca
Lucas Vianna Machado
Luiz Alberto Sobral Vieira Júnior
Marcos Felipe Silva de Sá
Maria Celeste Osório Wender
Maria Célia Mendes
Maria do Carmo Borges
Maria José de Lima Costa
Maria Matheus de Sala
Mauri José Piazza
Mauro Abi Haidar
Nilson Roberto de Melo
Poli Mara Spritzer
Ricardo Mello Marinho
Roberto Rinaldo de Oliveira Santos
Rodopiano de Souza Florêncio
Rosana Maria dos Reis
Rui Alberto Ferriani
Salim Wehba
Sebastião Freitas de Medeiros
Sônia Maria Rolim Rosa Lima
Técia Maria de Oliveira Maranhão
Vicente Renato Bagnoli

APRESENTAÇÃO

Segundo o Novo Dicionário Aurélio (Editora Nova Fronteira, 1986), *"Manual é um livro que contém noções acerca de uma ciência, de uma técnica. -* 2) *que é manobrado ou acionado com as mãos..."*). Foram estas as diretrizes que nortearam a elaboração deste Manual de Orientação em Ginecologia Endócrina, uma das subespecialidades mais fascinantes da Ginecologia.

Muitas novidades têm sido incorporadas aos nossos conhecimentos nos últimos anos, o que tem dificultado ao clínico o acompanhamento destas evoluções. Elaborar, portanto, um manual nesta especialidade foi um verdadeiro desafio. A tarefa foi árdua. Cada tema foi distribuído a 4 ou 5 autores, escolhidos entre as mais expressivas autoridades da Ginecologia Endócrina Brasileira, de escolas diferentes, e cada um escreveu seu texto, seguindo um roteiro dos itens já padronizados pelos editores.

A seguir, os textos foram cruzados entre os autores de cada capítulo, para que pudessem tomar conhecimento dos textos dos demais co-autores. Finalmente, os editores e autores se reuniram em Ribeirão Preto e cada grupo elaborou o texto final de seus capítulos. Foram dois dias de exaustivo trabalho, em um ambiente de extrema camaradagem, durante os quais trocaram idéias sobre rotinas diagnósticas e terapêuticas dos diferentes serviços de origem dos autores. Alguns temas não foram abordados propositadamente, tendo em vista o fato de que certamente fazem ou farão parte de outros Manuais da FEBRASGO.

Desta forma, de uma maneira racional, juntamos os esforços de duas entidades diferentes, a FEB RASGO, através de sua Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina, e a SOBRAGE, para promover a elaboração deste Manual de Orientação em Ginecologia Endócrina, que pretende ser um verdadeiro livro de cabeceira, com as noções essenciais dos temas mais cotidianos e que esperamos seja fartamente manuseado pelos colegas.

Aos editores e professores que participaram da elaboração do livro externamos nossa admiração pelo "esforço concentrado" para vê-lo pronto o mais breve possível. Importante assinalar que esta iniciativa só se concretizou porque tivemos na retaguarda o apoio logístico da Schering do Brasil, à qual agradecemos.

Comissão de Educação Continuada
da FEBRASGO

ÍNDICE

Avaliação do Eixo Hipotálamo-Hipófise Ovário 11
Testes Dinâmicos 712
Amenorréia: Roteiro Diagnóstico 1423
Estados Intersexuais 1829
Malformações Genitais sem Conotação com Intersexo 2134
Anovulação Crônica de Origem Central 2439
Anovulação por Retrocontrole Impróprio
(Síndrome dos Ovários Policísticos) 2846
Síndromes Hiperprolactinêmicas 3355
Síndrome Hiperandrogênica - Hirsutismo 3864
Insuficiência Lútea 4271
Sangramento Uterino Disfuncional (SUD) 4678
Falência Ovariana Prematura 5084
Dismenorréia 5490
Síndrome Pré-Menstrual 5795
Endometriose 60100
Puberdade Precoce 63105
Indução da Ovulação 74121
Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO) 80131
Siglas e Abreviaturas 140
Bulário 141

AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE OVÁRIO

A função endócrina ovariana é regulada pelo eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano (HHO), a partir da secreção das gonadotrofinas hipofisárias LH e FSH, que por sua vez estão sob controle da secreção pulsátil de GnRH hipotalâmico. Uma série de fatores hormonais e neuroendócrinos modulam positiva ou negativamente a secreção pulsátil de GnRH, em especial o retrocontrole exercido pelos esteróides gonadais e pelas gonadotrofinas.

A avaliação do eixo HHO representa, para o clínico, um instrumento de funções múltiplas que permite confirmar o diagnóstico das amenorréias, auxilia no estudo da infertilidade e aprofunda a compreensão da fisiopatologia de inúmeras disfunções que se acompanham de distúrbios da ovulação.

Tecnicamente, a avaliação hormonal sofreu grandes progressos nos últimos 20 anos, graças ao desenvolvimento de métodos de radioimunoensaio (RIE) e mais recentemente ensaio imunoradiométrico (IRMA) e fluoroimunoensaio para determinação de níveis plasmáticos de hormônios peptídicos e esteróides. Não obstante, é importante considerar que a especificidade do anticorpo utilizado, que pode reagir com outros hormônios, determina a precisão dos resultados. Além disso, a atividade biológica (bioatividade) nem sempre corresponde na mesma proporção com a atividade imunológica (imunoatividade, que é utilizada nos *kits*
comerciais) e, em alguns casos, um hormônio detectado por RIE pode não apresentar atividade biológica (por exemplo, algumas formas de PRL de maior peso molecular, presentes em casos de macroprolactinemia, que não tem significado funcional).

Com relação à avaliação anatômica, os progressos são ainda mais significativos e recentes, tanto em relação aos exames de radioimagem quanto aos procedimentos videolaparoscópicos.

A história e o exame físico são fundamentais para direcionar o diagnóstico em qualquer circunstância, assim como os métodos de avaliação anatômica. Nesta seção serão abordados também os exames hormonais basais e alguns testes de avaliação funcional do eixo HHO.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Neste tipo de avaliação, a própria mulher é o espelho da ação biológica dos esteróides sexuais, em conseqüência da função do eixo reprodutivo. Procuramos, através da anamnese e exame físico, a expressão final do mesmo, ou seja, os efeitos dos esteróides sexuais nos órgãos efetores. Podemos ter assim uma idéia global da função reprodutiva e, depender da fase da evolução biológica da mulher, localizarmos patologias de alguns setores.

Na puberdade, tem importância observar a cronologia dos caractere sexuais secundários, bem como o

aparecimento da primeira menstruação (menarca) e o padrão menstrual após a mesma. O aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos oito anos de idade e compatíveis com o sexo sugere puberdade precoce isossexual, geralmente por maturidade precoce e indevida do eixo reprodutivo, em conseqüência de perturbação dos seus mecanismos de controle, de causa idiopática. Por outro lado, o aparecimento dos caracteres sexuais precoces e compatíveis com o sexo oposto sugere puberdade precoce heterossexual por inundação androgênica de causa ovariana ou adrenal. As irregularidades menstruais pubertárias indicam alteração da ovulação (anovulação c insuficiência lútea) por imaturidade funcional hipotalâmica. Os caracteres sexuais (desenvolvimento de mamas, crescimento estatural, pilificação**,** contorno corporal feminino) ausentes ou hipodesenvolvidos indicam hipoestrogenismo, que pode ser por causa ovariana ou hipotálamo-hipofisária.

Durante o menacme, tem importância observarmos as características dos ciclos menstruais, pois a sua regularidade nos indica uma boa função do eixo HHO, com boa probabilidade de ciclos ovulatórios. As irregularidades do ciclo menstrual, quer seja o encurtamento do ciclo (menos de 25 dias) ou seu espaçamento (maior que 35 dias), indicam função ovariana alterada em conseqüência a uma distinção em algum ponto do eixo reprodutivo.

O aumento da pilificação, oleosidade da pele, acne e manifestação de virilização, indicam produção androgênica aumentada, que pode ser devido a uma alteração do eixo HHO, cuja origem deve ser pesquisada por exames complementares.

Na pré-menopausa, na qual predominam as irregularidades menstruais, a disfunção do eixo é devida a uma falência folicular primária e modificações da resposta dos folículos remanescentes aos hormônios tróficos, havendo carência estrogênica e progestacional, que são características desta fase, culminando com a última menstruação (menopausa) e sinais e sintomas da insuficiência estrogênica (manifestações vasomotoras, neuropsíquicas, atróficas, metabólicas e degenerativas).

Têm importância ainda, na avaliação clínica do eixo reprodutivo, os testes hormonais da progesterona e do estrogênio.

TESTES FUNCIONAIS

Teste da Progesterona

Trata-se de um teste simples que pode ser realizado em casos de amenorréia e oligomenorréia. A base fisiológica do teste pressupõe que a administração de um progestogênio acarreta, quando de sua suspensão, uma hemorragia de privação, desde que os níveis endógenos de estradiol permitam o crescimento prévio do endométrio. Utiliza-se o acetato de medroxiprogesterona, 100mg/dia, cinco a dez dias; a resposta positiva corresponde ao sangramento (três a dez dias após a parada da medicação) e a resposta negativa à ausência de sangramento. A resposta positiva indica, portanto, de forma indireta, níveis estrogênicos normais, bem como função gonadal e gonadotrófica presente, embora não cíclica.

Teste do Estrogênio

Este teste é utilizado nos casos de amenorréia, onde o teste da progesterona foi negativo. Deve-se utilizar estrogênios conjugados 1,25mg/dia, ou etinil-estradiol 50mg, durante 21 dias, associado nos últimos dez dias com acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia. A interpretação da resposta é semelhante ao teste com progestogênio isolado: resposta positiva corresponde a sangramento e resposta negativa a ausência do mesmo. A resposta positiva é mais um dado a favor de insuficiência em estrogênios. A resposta negativa, entretanto, sugere defeito no trato genital. Nas amenorréias secundárias com teste negativo, a causa mais freqüente é a presença de sinéquias uterinas.

AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

Pode ser dividida em testes biológicos e dosagens hormonais.

Testes Biológicos

São exames, através dos quais podemos detectar a ação biológica dos esteróides sexuais nos efetores genitais, como a vagina, a cérvice uterina e o endométrio, assim como no efetor cerebral (ação termogênica da progesterona). Entre eles podemos destacar:

1) Citologia Hormonal Vaginal

A análise das células vaginais nos orienta, através do índice de maturação (presença de células superficiais e índice cariopicnótico), se está havendo produção estrogênica e, portanto, maturação folicular. A presença da progesterona (fase pós-ovulatória) se traduz através do aumento das células intermediárias aglutinadas. No caso de coletas seriadas ao longo do ciclo menstrual, podemos avaliar se houve ovulação, através da mudança da citologia após o 14^{o} dia do ciclo (efeito progestacional).

2) Observação da Cérvice Uterina e do Muco Cervical

Analisando-se a abertura do canal cervical e as características físicas do muco cervical (quantidade, filância e cristalização) ao longo do ciclo menstrual, poderemos inferir se está havendo produção estrogênica ou se ocorreu ovulação (escore cervical - índice de Insler).

3) Biópsia de Endométrio

A biópsia seriada pode nos orientar se está havendo proliferação endometrial adequada e, portanto, estímulo estrogênico em conseqüência de maturação folicular ou, se houve ovulação (mudança do padrão proliferativo para secretor por ação da progesterona). Do ponto de vista prático, recomenda-se uma única biópsia no período pré-menstrual em torno do 26^{o} dia do ciclo.

4) Curva de Temperatura Basal (TB)

Após a ovulação a progesterona secretada pelo corpo lúteo eleva a temperatura basal de 0,5 a 1^{o}C. Isto se reflete pelo estudo da temperatura bucal, medida ao acordar, antes de qualquer atividade e que permite verificar: a) a presença de curva bifásica sugerindo ovulação e o moem-to desta no ciclo; b) sua qualidade -

a elevação deve ser clara, às vezes precedida por uma inflexão e deve se manter em platô mínimo de 10 dias. Uma elevação tardia e/ou progressiva, ou ainda, curta sugerem um corpo lúteo de má qualidade. Este exame só deve ser realizado em pacientes que ciclam. É simples, pode ser considerado um bioensaio da progesterona, dá uma informação global e dinâmica sobre o ciclo e serve de referência para a interpretação dos resultados hormonais.

Dosagens Hormonais

Podemos dividir as dosagens hormonais em estáticas e dinâmicas. As primeiras, aquelas que iremos abordar nesta exposição, definem os níveis basais de secreção hormonal e suas variações horárias, diárias e mensais. Recomenda-se que a coleta de amostras sangüíneas sejam efetuadas na fase folicular inicial (primeiros sete dias do ciclo) naquelas pacientes que ciciam e a qualquer momento nas amenorréicas. Ressalta-se que a dosagem da progesterona deve ser realizada apenas nas pacientes que ciciam, durante a fase luteal máxima. As dosagens dinâmicas dizem respeito ao uso de substâncias que estimulam ou deprimem um determinado setor do eixo reprodutivo, permitindo definir o local e a fisiopatologia das alterações do mesmo, que são responsáveis por disfunção ovariana ou hipotálamo-hipofisária. São abordadas no capítulo seguinte.

Dosagens Hormonais Basais

Gonadotrofinas

A determinação de uma amostra de LH e FSH por RIE é um método sensível e específico, mas pode apresentar alguns problemas de interpretação. Do ponto de vista metodológico, vários *kits* comerciais estão disponíveis, utilizando diferentes anticorpos. Assim, devem ser sempre considerados os valores normais do laboratório ou do serviço que realiza o exame. Por outro lado, deve-se ter em mente que uma dosagem única reflete apenas um instante da secreção de gonadotrofinas. Considerando que esta secreção é pulsátil, horária, a dosagem de LH e FSH será apenas informativa quando seus valores forem claramente alterados:

1. LH e FSH elevados (principalmente FSH > 2OmUI/ml) sugere defeito primário ovariano. Para o climatério os valores de FSH geralmente são superiores a 40 mUI/ml.

2. Níveis normais ou reduzidos em relação aos valores de referência dos laboratórios sugerem origem hipotálamo-hipofisária.

3. LH elevado e FSH normal ou reduzido, com relação LH/FSH maior que 2, deve-se lembrar da anovulação crônica por retrocontrole impróprio (síndrome dos ovários policísticos - SOP). Embora este aumento de relação LH/FSH seja o mais freqüente, em 30% dos casos pode ser normal (entre 1 e 2).

PRL

Esta dosagem é fundamental no diagnóstico etiológico dos distúrbios menstruais e amenorréia com ou sem galactorréia. Pode ser importante também na avaliação dos estados hiperandrogênicos. Considerando sua elevação em condições de estresse é aconselhável que a coleta seja realizada após um período inicial de

repouso de pelo menos vinte minutos. Níveis elevados de PRL devem ser confirmados em pelo menos duas ocasiões (vide seção de hiperprolactinemia).

Estrogênios

Durante a vida reprodutiva (menacme), o estradiol (E_2) é o principal estrogênio produzido pelos ovários. Na pós menopausa, a estrona (E_1) adquire maior importância por ter origem na conversão periférica (pele, tecido gorduroso, etc.) de androgênios. Assim no menacme a relação E_2/E_1 é >1 enquanto que no climatério é <1

A dosagem do E_2 apresenta uma vantagem, que é sua especificidade ovariana exclusiva. Entretanto, em algumas circunstâncias, esta determinação tem pouco interesse, uma vez que a ação estrogênica sobre os tecidos-alvos pode ser avaliada clinicamente e através do muco cervical, cito-hormonal e biópsia de endométrio. Além disso, o teste da progesterona, quando seguido de sangramento, confirma indiretamente níveis normais de estradiol. Em outros casos, entretanto, a dosagem do estradiol fornece um dado quantitativo valioso, como no caso das amenorréias hipotalâmicas, tumores secretores de estrogênios, retardo e precocidade sexual.

As dosagens de E_1 se restringem a algumas situações especiais em pacientes climatéricas submetidas à terapêutica de reposição hormonal.

progesterona e Derivados

A dosagem da progesterona pode ser utilizada como um critério de avaliação qualitativa de ovulação, preferencial mente associada à curva de temperatura bucal. Níveis plasmáticos >10 ng/ml indicam ovulação e valores entre 3 e 10 ng/ml sugerem uma fase lútea inadequada. É importante ressaltar que a curva de secreção da progesterona na fase lútea é variável de paciente para paciente, dependendo em grande parte do momento da ovulação. Assim, uma coleta única pode não coincidir com o período de maior secreção de progesterona (em torno do oitavo dia após a elevação da temperatura). Portanto, é preferível que a paciente colha amostras a cada três ou quatro dias durante a fase luteal para dosagens individuais de progesterona, ou uma dosagem única com o *pool* das três amostras.

A 17-α-hidroxi-progesterona tem uma curva de secreção que é paralela àquela da progesterona. Embora seus níveis estejam bastante alterados nos casos de hiperplasia adrenal congênita por déficit de 21 hidroxilase, seus níveis podem aumentar, não tão intensamente, nos casos de hiperfunção ovariana hiperandrogênica.

Androgênios

A dosagem dos androgênios exprime também a função do compartimento ovariano do eixo HHO. O ovário normal, como a adrenal, produz e secreta os três principais androgênios: testosterona, androstenediona e dehidroepiandrosterona, sendo os dois primeiros 05 de maior importância. Os níveis circulantes da testosterona são devidos aos ovários e adrenais *(25%* cada um) e à transformação periférica hepática (50%). Seus valores oscilam durante o ciclo menstrual, tendo um pico no meio do ciclo relacionado com a descarga de LH.

A androstenediona (A) tem níveis plasmáticos devido à produção ovariana e adrenal em partes iguais (50%). Seus níveis oscilam em relação à hora do dia, devido ao ritmo circadiano da adrenal e, em relação ciclo menstrual, devido à função ovariana (pico do LH).
Os níveis circulantes do sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) são quase que totalmente oriundos das adrenais.

Assim, T entre 80 e 200 ng/dl, ou A acima de 300 ng/dl, em mulheres com oligomenorréia, nos faz suspeitar de anovulação crônica por retrocontrole impróprio. T normal, em presença de pilificação aumentada, ciclo eumonorréico, induz-nos a pensar em hirsutismo idiopático. T aumentada intensamente (acima de 200 ng/dl) e/ou A acima de 50 ng/dl faz a suspeita de tumor de ovário ou adrenal, necessitando diagnóstico por imagem (tomografia, ultra-sonografia e cateterismo venoso).

Aumento dos níveis da DHEA-S sugerem doença de adrenal e quando ultrapassam 7.OOO mg/dl deve-se afastar a possibilidade de tumor adrenal.

AVALIAÇÃO POR IMAGEM

Do ponto de vista anátomo-funcional em algumas situações pode ser necessária a avaliação complementar com métodos de radioimagem.

Avaliação do Eixo Hipotálamo-Hipólise

Inclui o radiodiagnóstico (raios X), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética nuclear (RMN) da sela túrcica e região hipotalâmica.

Avaliação Ovariana

Em relação aos ovários, a ultra-sonografia, quando seriada, nos indica se está havendo crescimento folicular e se ocorreu postura ovular, dando-nos, portanto, uma idéia indireta da função do eixo HHO.

Da mesma forma, através da análise da espessura do eco endometrial ao longo do ciclo, podemos inferir a respeito da ação estrogênica no útero e, portanto, da função ovariana.
Na pós-menopausa o eco endometrial isolado, para verificação da espessura do endométrio, auxilia no diagnóstico precoce das lesões endometriais (pólipos, hiperplasias e adenocarcinoma).

Avaliação Adrenal

Visa basicamente o diagnóstico de hiperplasias ou neoplasias, utilizando-se preferencialmente a TC e RMN.

TESTES DINÂMICOS

CONCEITO

Os testes dinâmicos utilizados em ginecologia endócrina são testes hormonais baseados em parâmetros funcionais usados para esclarecimento diagnóstico. Estes testes são de grande importância na avaliação dos distúrbios endócrinos, porém, como todos os outros procedimentos diagnósticos, são influenciados por uma variedade de fatores que podem complicar sua interpretação. Portanto, sua validade é controversa e motivo de discussões sobre a oportunidade do seu emprego e sobre a acuracidade dos resultados obtidos.

Podem ser divididos em:

a) Testes de estímulo
b) Testes de supressão

Os testes de estímulo são usados quando há suspeita de hipofunção glandular e avaliam a capacidade de reserva para formar e secretar o hormônio. Os testes de supressão são utilizados quando há suspeita de hiperfunção glandular.

INDICAÇÕES CLÍNICAS

As principais eventualidades clínicas em ginecologia endócrina nas quais utiliza-se estes testes são: amenorréia, hiperprolactinemia com ou sem galactorréia e hirsutismo.

Amenorréia

- Teste do citrato de clomifeno.
- Teste do GnRH agudo e crônico.
- Megateste.

Hiperprolactinemia com ou sem galactorréia

- Testes de estímulo.
- Metoclopramida.

- TRH.
- Clorpromazina.
- Testes de supressão.
- L-Dopa.
- Bromoergocriptina.

Hirsutismo

- Teste de estímulo da supra-renal com ACTH.
- Teste de supressão da supra-renal com dexametasona (DXM) noturno/diurno.
- Teste de tolerância oral à glicose (GTT) com curva insulínica.
- Teste de supressão gonadal GnRH-a / Anticoncepcional hormonal oral.
- Teste de estímulo gonadal GnRH / HCG. Os principais testes utilizados são:

Teste de estímulo com citrato de clomifeno

Objetivo
Avaliar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Técnica

Administram-se 100mg/dia durante 5 dias por via oral.

Determinam-se os níveis de LH e FSH antes e no terceiro e quinto dias após o término da administração do clomifeno e, após duas semanas, os níveis de progesterona plasmática.

Interpretação

Na ausência de alteração hipofisária e/ou hipotalâmica, há elevação de LH e FSH. É o que ocorre nas amenorréias psicogênicas e pós-pílula, indicando apenas uma alteração funcional hipotálamo-hipofisária, pois desde que convenientemente estimulado o sistema funciona. Na presença de lesão hipotalâmica ou hipofisária não há resposta, sendo indicado então o teste de estímulo com GnRH.

Teste de estímulo com GnRH

Objetivo

Avaliar a secreção de gonadotrofinas pela hipófise, nos casos de ausência de resposta ao teste do clomifeno, procurando-se identificar alteração hipotalâmica ou hipofisária.

Teste de estímulo com GnRH: agudo ou simplificado

Técnica

Administram-se pela manhã, em jejum, 100μg de GnRH EV durante 30 segundos. Colhem-se amostras de sangue para dosagem de LH e FSH antes e após *15,* 30, 45, 60, 90 e 120 minutos da administração.

Interpretação

Na resposta positiva (função hipofisária normal) ocorre um aumento de LH e FSH, com pico de LH em torno de 15 a 30 minutos (aumento de 150-250% do valor basal) e de FSH em torno de 45 minutos (aumento de 50-150% do valor basal).
Quando a resposta for negativa, não diferencia uma alteração hipotalâmica ou hipofisária, pois mulheres com defeitos hipotalâmicos, porém com hipófise íntegra, podem não responder, visto que esta glândula pode se mostrar "dessensibilizada", por haver ficado longo tempo sem estimulação (hipotrofia funcional). Em conseqüência, deve-se realizar nestes casos, o teste do GnRH crônico ou prolongado, o qual irá diferenciar entre uma patologia hipotalâmica e hipofisária.

Teste de estímulo com GnRH: crônico ou prolongado

Indicação

É utilizado nos casos em que o teste agudo for negativo.

Técnica

Há duas alternativas: a) administração intramuscular de GnRH, 100g/dia, por uma semana e realiza-se após, o teste agudo; b) infundir 100g/dia de GnRH, na veia, a cada 10 minutos, por seis vezes, e realizar após, o teste agudo.

Realizam-se dosagens de LH e FSH a cada 30 minutos, até 120 minutos.

Interpretação

Há, inicialmente, aumento de gonadotrofinas entre 30 e 60 minutos após o estimulo, que corresponde ao *pool* de liberação imediata e um aumento posterior em torno de 90 minutos, que corresponde ao *pool* de reserva hipofisária, em virtude da síntese e estocagem de gonadotrofinas, a qual foi possível devido à estimulação prolongada pelo GnRH. Desta forma, se a resposta ao final do teste for negativa, confirma-se haver distúrbio hipofisário e, se positiva, hipotalâmico.

Megateste

Objetivo

Avaliação hipofisária global.

Indicação

O teste deve ser realizado na suspeita de pan-hipopituitarismo de qualquer causa, pois oferece uma avaliação da reserva da função adeno-hipofisária total.

Técnica

A paciente permanece em repouso por uma hora após a punção venosa, antes do início do teste. São coletadas amostras nos tempos –30 e zero. Logo são administrados: 0,2mg EV de TRH; 0, 1mg EV de GnRH; 0,05 a 0,1 UI de insulina simples EV. Novas amostras são coletadas aos 15, 30,45, 60, 90 e 120 minutos, onde são dosados cortisol, TSH, PRL, LH, FSH e GH.

Interpretação

As respostas positivas são: pico de TSH aos 30 minutos, LH e FSH com picos entre 30 e 45 minutos (com valores 2-3 vezes superiores aos basais), PRL com valor maior que 2Ong/ml ou com valor superior a três vezes o basal (aos 15-30 minutos), cortisol (superior a 25 μg/dl) e GH (acima de 10ng/ml).

Teste de Estímulos da PRL

Teste de Metoclopramida

Técnica

Administra-se uma ampola EV. Dosa-se PRL nos tempos -*15,0,* 15, 30, 60 e 120 minutos.

Interpretação

Pico de PRL em 30 minutos; elevação mínima de 200% em relação aos valores basais. Nos tumores a resposta é deficitária.

Teste do TRH

Técnica

Utilizam-se 200μg EV. Dosam-se PRL e TSH nos tempos -15, 0, 15, 30, 60 e 120 minutos.

Interpretação

Aumento de PRL em torno de três a cinco vezes dos valores basais; pico de PRL em torno de 30 minutos. Nos tumores a resposta é deficitária. Aumento de TSH em torno de 7 a 20μg/ml; uma resposta explosiva indica hipotireoidismo primário e resposta negativa, hipotireoidismo secundário.

Teste da Clorpromazina

Técnica

Administram-se 25mg IM. Dosa-se PRL nos tempos -15, 0, 15, 30, 60 e 120 minutos.

Interpretação

Aumento de três a cinco vezes da PRL em 90 a 120 minutos. Nos tumores a resposta é deficitária. É o menos utilizado dos testes de estímulo da PRL.

Testes de Supressão da PRL

Teste da bromoergocriptina

Técnica

Administra-se um comprimido de 2,5mg VO. Dosa-se a PRL a cada hora por seis horas.

Interpretação.

A queda máxima da PRL (cerca de 80%) ocorre após quatro horas. Nos tumores a resposta é deficitária.

Teste de estímulo do ACTH (Cortrosina)

Objetivo

Verificar se há insuficiência ou hiperfunção por deficiência enzimática da supra-renal. É indicado principalmente quando os valores basais de 17-OH Progesterona situam-se entre 200 e 5OOng/dl.

Técnica

Administram-se 250μg de ACTH em *bolus* EV. Coletam-se amostras de sangue nos tempos 0, 30 e 60 minutos para dosar cortisol, composto S (11-deoxicortisol), DHEA e 17-OH Progesterona.

Interpretação

Nos casos de deficiência enzimática da supra-renal, há aumento dos androgênios, assim como dos precursores imediatos, sem a elevação proporcional do cortisol. Na deficiência da 21 hidroxilase há aumento da 17-OHP (três vezes o valor basal), na deficiência da 11 hidroxilase há aumento do composto 5 e na deficiência de 3 13-ol-desidrogenase há aumento da DHEA.

Teste de Supressão pela Dexametasona

Objetivo

Supressão do eixo hipófise-suprarenal. Serve também para descartar síndrome de Cushing.

Teste de Supressão Rápida (noturno ou *screening)*

Técnica

Administra-se 1 mg de dexametasona às 23 horas na véspera e dosa-se cortisol plasmático às oito horas no dia do seguinte.

Interpretação

Níveis de cortisol abaixo de 5μg/dl afasta Cushing e, quando superior a 5μg/dl, indica-se o teste de supressão prolongado (diurno).

Teste de Supressão Prolongado

Técnica

Administra-se 0,5 ou 0,75mg de dexametasona de seis em seis horas durante cinco dias. As dosagens laboratoriais de cortisol, sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA), deidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, testosterona e 17-OHP são feitas antes e no 5º dia pós uso do medicamento.

Interpretação

A dosagem do cortisol é importante pois indica se a glândula foi suficientemente deprimida. A queda de 50% dos androgênios indica fonte anômala supra-renal. Quando o cortisol for deprimido e não houver queda dos androgênios, o hiperandrogenismo é, provavelmente, ovariano. Se não houver queda dos androgênios e do cortisol, trata-se, provavelmente, de síndrome de Cushing. Nesta eventualidade, recomenda-se propedêutica especializada para o diagnóstico etiológico da síndrome de Cushing.

Nos tumores a resposta é deficitária, sendo úteis a ultra-sonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

Além dos testes citados, existem outros testes dinâmicos, como os testes de estímulo dos ovários com GnRH e gonadotrofinas e os testes de supressão gonadal com GnRH-a e anticoncepcional hormonal oral, utilizados em casos selecionados para comprovar se o hiperandrogenismo é ou não ovariano. Outro teste,

indicado sobretudo em mulheres obesas com ou sem hiperandrogenismo, é o teste de tolerância oral à glicose (GTT) com curva insulínica associada.

A interpretação dos testes dinâmicos não é simples e nem fidedigna. Isto porque, por exemplo, os corticóides não só suprimem o córtex supra-renal, mas também os ovários, e as gonadotrofinas, além de estimular as gônadas, também o fazem em relação ao córtex supra-renal Portanto, devem ser utilizados de maneira criteriosa, observando-se as suas reais indicações e as limitações na interpretação.

Teste da L-Dopa

Técnica

Utilizam-se 5OOmg VO pela manhã em jejum. Dosa-se a PRL cada hora por seis horas.

Interpretação

Diminuição da PRL em cerca de 50% após duas a quatro horas. Nos tumores a resposta é deficitária.

Os últimos cinco testes descritos, de estímulo e supressão, são utilizados para o diagnóstico diferencial de tumor hipofisário. Apesar de úteis, com os recursos radiológicos atuais como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, são utilizados apenas ocasionalmente.

AMENORRÉIA: ROTEIRO DIAGNÓSTICO

CONCEITO

Ausência de mênstruo. Lembrar que é um sintoma.

CLASSIFICAÇÃO

Amenorréia Primária

Ausência de menstruações após os 14 anos de idade em mulheres com caracteres sexuais secundários ausentes ou ausência de menstruações em mulheres após os 16 anos de idade, independente da presença ou não dos caracteres sexuais secundários (Esquema 1).

Amenorréia Secundária

Ausência de menstruações por no mínimo três ciclos menstruais consecutivos em mulheres que já tiveram, pelo menos, um ciclo menstrual anterior espontâneo (Esquema 2).

VALORIZAR NAS AMENORRÉIAS PRIMÁRIAS

Anamnese

Lembrar de perguntar sobre:

- Desenvolvimento das mamas e dos caracteres sexuais secundários.
- Presença ou não de pêlos axilares e pubianos.
- Presença ou não de nódulos ou ínguas nas regiões inguinais.
- Desenvolvimento pôndero-estatural nas pacientes com suspeita de disgenesias gonadais.
- Antecedentes prévios de traumas, cirurgias, quimioterapia ou radioterapia.

Exame Físico

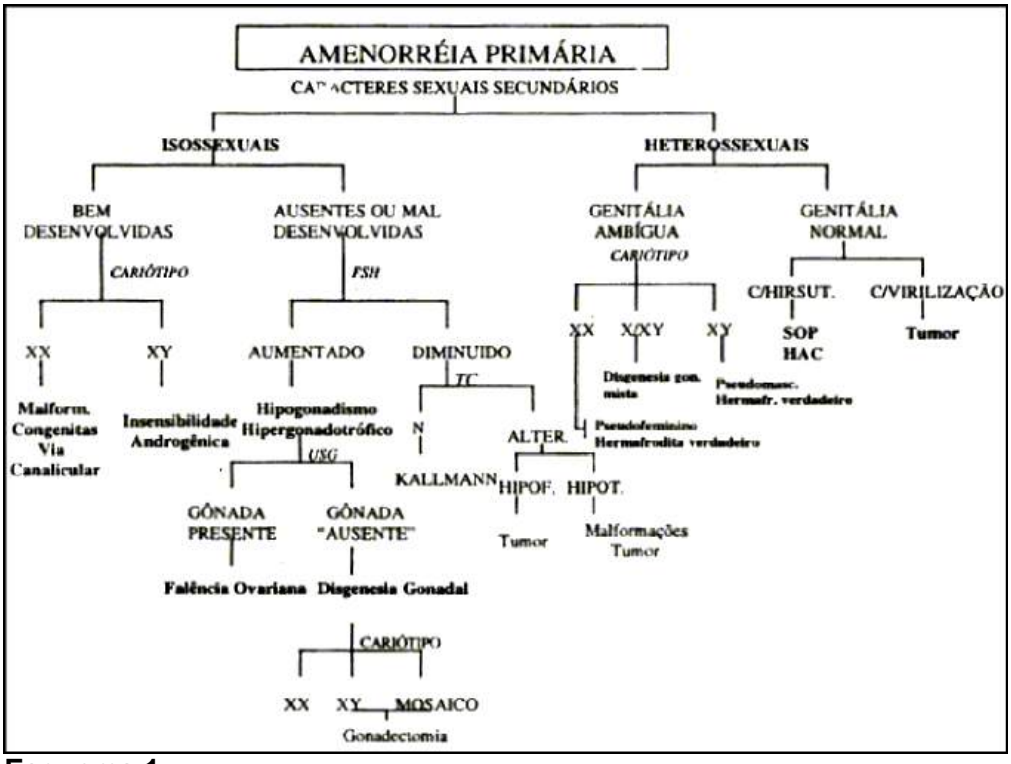
Lembrar de verificar:

- Anomalias dos genitais e presença de nódulos nas regiões inguino-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.

Exames Laboratoriais

- Cromatina sexual e canótipo nas suspeitas de anormalidades na diferenciação sexual (disgenesias gonadais e pseudo-hermafroditas masculinos ou femininos).
- Dosagem das gonadotrofinas hipofisárias: FSH.
- Ultra-sonografia.
- Avaliar com dosagens de testosterona, S-DHEA e 17 OH-P os quadros de hiperplasia virilizante das supra-renais ou tumores.



Esquema 1

VALORIZAR NAS AMENORRÉIAS SECUNDÁRIAS

Anamnese

- Lembrar de perguntar sobre:
- Uso de medicamentos e drogas previamente.
- Antecedentes de abortamento com curetagem.
- Presença ou não de secreção nas mamas.

- Antecedentes de parto com sangramentos e se amamentou nessas ocasiões.
- Sintomas climatéricos precoces com fogachos nas falências ovarianas precoces.
- Desenvolvimento anormal de pêlos e de sinais de hiperandro-genismo.
- Padrão menstrual prévio.
- Antecedentes de tratamento cirúrgico, quimioterapia e radio-terapia.
- Antecedentes de uso de substâncias cáusticas em vagina ou no útero como método abortivo ou de esterilização.

Exame Físico

Lembrar de verificar:

- O aspecto somático das pacientes, como obesidade ou emagrecimento excessivo, nas suspeitas de anorexia nervosa.
- Presença ou não de estrias, acne, etc.
- Pilificação excessiva nas suspeitas de síndrome dos ovários micropolicísticos ou hiperplasia virilizante das supra-renais.
- Pilificação escassa nas suspeitas de síndrome Sheehan e de hipotireoidismo.
- Sinais de virilização nas suspeitas de tumores ovarianos ou de supra-renal.

Exame ginecológico
Lembrar de verificar:

- Presença de descarga láctea nas mamas.
- Observar o aspecto trófico da vulva, vagina e do tamanho do útero.
- Avaliar o volume dos ovários.

Exames Laboratoriais

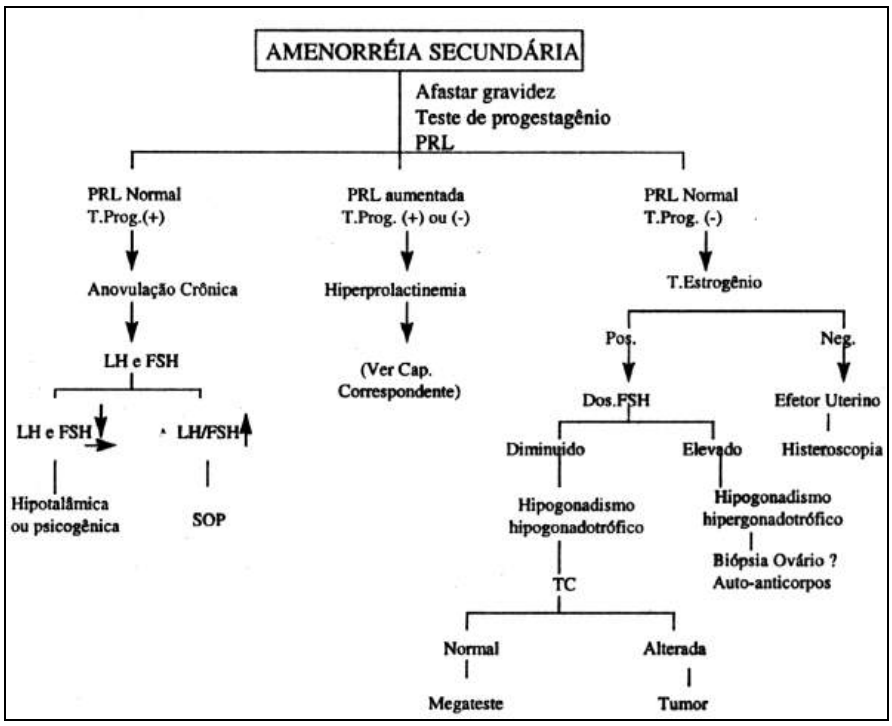
- Dosagem da PRL.
- Dosagem de FSH-LH.
- Dosagem de TSH, T3 e T4.

Outros

- Proceder a tomografia axial computadorizada e/ou ressonância magnética nos quadros de hiperprolactinemia.
- Realizar histerossaipingografia ou histeroscopia nas suspeitas de sinéquias uterinas.

- Ultra-sonografia.
- Testes hormonais empregando-se:

  - Progesterona tipo acetato de medroxiprogesterona (AMP): 10 mg/dia por cinco a sete dias.
  - Estrogênio tipo estrogênios conjugados: 1,25 a 2,5 mg/dia por 20 a 21 dias, associado ou não aos progestogênios nos últimos cinco a sete dias.



Esquema 2

ESTADOS INTERSEXUAIS

SINONÍMIA

Intersexo, malformações genitais.

CONCEITO

Existência de desacordo entre um ou mais fatores determinantes do sexo, podendo ou não haver ambigüidade dos órgãos genitais externos.

INCIDÊNCIA

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

CLASSIFICAÇÃO

A mais prática é baseada nos aspectos clínicos e laboratoriais, sendo assim constituída:

- Disgenesia gonadal.
- Pseudo-hermafroditismo feminino.
- Pseudo-hermafroditismo masculino.
- Hermafroditismo verdadeiro.

Disgenesia Gonadal

Indivíduos com estatura normal e sem malformações somáticas (forma pura) ou com baixa estatura e malformações somáticas (síndrome de Turner e variantes), ambas com fenotipo feminino, infantilismo sexual e genital e gônadas em fita indiferenciadas.

Pseudo-hermafrodismo Feminino

Mulheres com fenotipo e órgãos genitais externos virilizados em intensidade variável, com ovários e órgãos genitais internos femininos.

Pseudo-hermafrodismo Masculino
Indivíduos com testículos, fenotipo e órgãos genitais externos com virilização incompleta, sendo que por vezes é totalmente feminizado, e órgãos genitais internos masculinos.

Hermafroditismo Verdadeiro
Presença de elementos testiculares e ovarianos em um mesmo indivíduo, cujo fenotipo, órgãos genitais internos e externos são ambíguos.

ETIOPATOGENIA

É polimorfa, variando de acordo com o grupo de intersexo. Na disgenesia gonadal 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 cromossômica (45 X, mosaicos, ou isocromossomia).

No pseudo-hermafroditismo feminino, a virilização do fenotipo 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 do fator inibidor dos ductos de Müller, por falta de resposta das células de Leydig às gonadotrofinas ou por iatrogenia. As formas congênitas são determinadas por herança autossômica recessiva ou herança 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.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

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

EXAMES COMPLEMENTARES

Estão indicados para o diagnóstico da intersexualidade bem como ao grupo pertencente. Os mais relevantes são:

- Estudo citogenético: realizado através da cromatina sexual e canótipo.
- Dosagens hormonais: S-DHEA e 17 OH-P (elevados na hiperplasia supra-renal congênita), FSH e LH (elevados nas disgenesias gonadais).

- Estudo morfológico: para avaliação dos órgãos genitais internos e gônadas, pela ultra-sonografia ou endoscopia.
- Radiografia de mãos e punhos: para estudo da idade óssea.
- Histologia gonadal: biópsia para caracterização da gônada.

TRATAMENTO

Consiste de correções cirúrgicas, reposição hormonal e apoio emocional, objetivando dar ao indivíduo o aspecto mais próximo ao do sexo escolhido.
Feminização: provocar ciclos artificiais com sulfato de estrona (1,25 mg/dial2O dias) e acetato de medroxiprogesterona (5,0 a 10,0 mg/dia/l0 dias), iniciados no período da puberdade. As cirurgias propostas são a abertura do seio urogenital, amputação do clitóris, plástica do vestíbulo e, quando necessário, neovaginoplastia, e uso de prótese mamária.

Virilização: fazer administração contínua de fluorimesterona (5,0 a 10,0 mg/dia) a partir da época da puberdade. Cirurgicamente está indicada a ortofaloplastia, orquipexia, correção de hipospádia e adenomastectomia quando houver ginecomastia.

Na hiperplasia supra-renal, o tratamento básico é com corticosteróides (prednisona em doses ajustadas a cada caso) e das medidas cirúrgicas para a feminização.

As gônadas do intersexos merecem atenção, devendo ser extirpadas pois apresentam risco de transformação neoplásica. Fazem exceção os ovários de pseudo-hermafroditismo feminino.

MALFORMAÇÕES GENITAIS SEM CONOTAÇÃO COM INTERSEXO

SINONÍMIA

Ginatresias, malformações muilerianas.

CONCEITO

Anomalias no desenvolvimento dos órgãos genitais femininos oriundo dos ductos de Müller e seio urogenital.

INCIDÊNCIA

As estatísticas são pouco claras, variando muito de acordo com o serviço, e portanto sem valores numéricos concordantes.

CLASSIFICAÇÃO

É feita considerando a parte dos órgãos genitais afetadas e de acordo com o tipo de anomalias.

Órgãos Genitais Externos

- Hipertrofia ou assimetria de ninfas.
- Agenesia ou hipertrofia de clitóris
- Epispádia ou hipospádia do meato uretral.
- Imperfuração himenal.
- Imperfuração anal ou ânus vestibular.

Órgãos Genitais Internos (Figura 1)

Ginatresias

- Agenesia parcial ou total de útero e vagina.
- Útero rudimentar com vagina rudimentar ou ausente.
- Útero normal com atresia ou agenesia de vagina.

- Hipoplasia uterina e vagina normal.
- Septos vaginais.

Anomalias de Fusão

- Útero didelfo.
- Útero bicorno.
- Útero arqueado.
- Útero unicorno
- Vagina dupla.

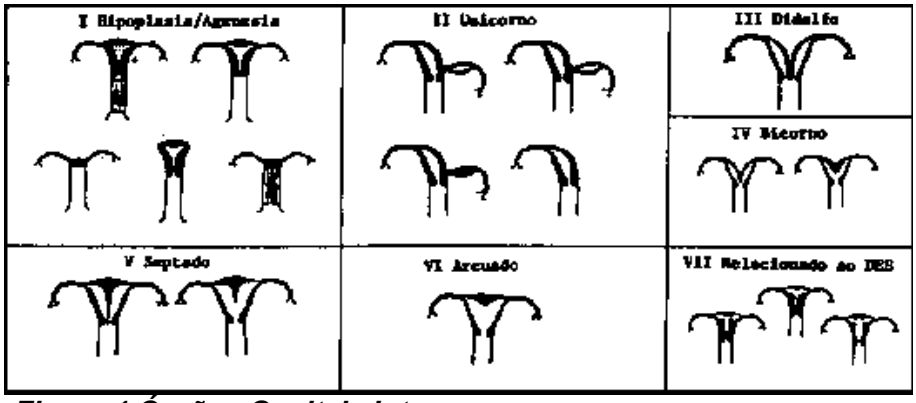


Figura 1 Órgãos Genitais Internos.

ETIOPATOGENIA

Essas anomalias são conseqüências de diferenciação incompleta dos ductos de Müller, de fusão anômala desses ductos e por alterações na diferenciação do seio urogenital. Esse desenvolvimento anormal não apresenta caráter familiar nem alterações cromossômicas, em geral ocorrendo de forma isolada.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O polimorfismo dessas anomalias determina quadro clínico variável, determinado pelo tipo de malformação presente. No hímen imperfurado, quando iniciam-se os períodos menstruais, há referência de dor e, com o passar do tempo, surge tumor pélvico. Nas malformações envolvendo o ânus, são comuns complicações infecciosas.

Nas ginatresias, ocorre amenorréia primária em paciente com diferenciação fenotípica feminina, também é comum a queixa de dificuldade ou impossibilidade para o coito.

As anomalias de fusão costumam causar infertilidade, esterilidade, irregularidade menstrual e dispareunia.

EXAMES COMPLEMENTARES

Nas ginatresias é indicada ultra-sonografia ou laparoscopia e, havendo dúvidas, é necessária a pesquisa da

cromatina sexual.

As anomalias de fusão são melhor avaliadas pela ultra-sonografia, histerossalpingografia e/ou histeroscopia.

O estudo das vias urinárias pela ultra-sonografia ou urografia excretora é obrigatório nessas pacientes.

TRATAMENTO

As anomalias dos órgãos genitais externos e ginatresias são tratadas pela correção, na medida do possível, das malformações presentes.

As cirurgias mais comuns são: neovagina por técnica cruenta ou por dilatação, ressecção de septos vaginais, himenotomia e cirurgias combinadas.

Nas anomalias de fusão, pode-se adotar conduta expectante, tratamento clínico para controlar abortos de repetição e, nos insucessos de septos uterinos, correção cirúrgica do útero bicorno, e outras.

ANOVULAÇÃO CRÔNICA DE ORIGEM CENTRAL

CONCEITO

É o estado disfuncional caracterizado por alterações menstruais (aciclicidade ou amenorréia), resultantes de repetidas falhas na ovulação, com origem no eixo sistema nervoso central (SNC) - hipotálamo-hipófise.

SINONÍMIA

Anovulação por disfunção do SNC - Hipotálamo - Hipófise.

Anovulação hipotálamo-hipofisária.

CLASSIFICAÇÃO

Anovulação Crônica Hipotalâmica

Funcional

- Psiconeuroendócrina.
- Anovulação psicogênica.
- Pseudociese.
- Anorexia nervosa.
- Exercícios físicos.
- Desnutrição.
- Medicamentosa (iatrogênica).

Orgânica

- Lesões destrutivas supra-hipofisárias.
- Deficiência congênita de GnRH.

Anovulação Crônica Hipofisária

- Secreção inapropriada de PRL.
- Alteração da vascularização.

- Síndrome de Sheehan.
- Apoplexia.
- Deficiência isolada de gonadotrofinas - primária. Tumores hipofisários.
- Síndrome da sela vazia.

ETIOLOGIA/FISIOPATOLOGIA

A anovulação psicogênica é desencadeada por estresse psicológico na ausência de doença orgânica. Ocorre, provavelmente, por aumento da atividade dos neurônios dopaminérgicos e dos opiáceos endógenos que levam a uma redução na freqüência e na amplitude dos pulsos do GnRH.

Na pseudociese pode-se detectar níveis elevados de LH e PRL provavelmente por uma redução da atividade dopaminérgica. Existe também
A hipótese de uma disfunção da beta-endorfina no SNC.
A anorexia nervosa não tem etiologia totalmente conhecida, sendo provavelmente multifatorial, ocorrendo uma desordem bio-psico-social. Caracteriza-se por uma inatividade temporária do GnRH com conseqüente diminuição do LH.
A anovulação crônica observada em mulheres que se submetem a exercícios físicos extenuantes é provocada, provavelmente, por alterações a nível dos neurotransmissores. O mecanismo neuroendócrino não está completamente esclarecido. Os exercícios induzem disfunção ovariana por deficiência do GnRH, onde se discute a participação dos opiáceos endógenos em sua etiologia.

A etiologia da anovulação por desnutrição não está completamente elucidada. Havendo a desnutrição e perda de peso, altera-se a secreção de GnRH, reduzindo-se a atividade pulsátil do LH. Provavelmente existam alterações nos neurotransmissores.

A anovulação medicamentosa decorre da ingestão de medicamentos como anticoncepcionais hormonais, metoclopramida, metildopa, sulpiride, anfetaminas, fenotiazinas e outros. Tais medicamentos atuam a nível de neurotransmissores, alterando a secreção do GnRH e das gonadotrofinas.
A destruição do hipotálamo por tumores leva a um hipopituitarismo secundário. O craniofaringioma é o tumor supra-selar mais comum. Os tumores podem lesar o hipotálamo ou comprimir a haste hipofisária.
Pode haver também deficiência isolada da secreção de GnRH ou da secreção de FSH e LH, que determinam o surgimento de uma deficiência isolada das gonadotrofinas.
Entre as alterações hipofisárias, a hiperprolactinemia de origem tumoral e não tumoral induz a redução dos níveis de gonadotrofinas.

A síndrome de Sheehan (necrose aguda da hipófise), a síndrome da sela vazia (deficiência congênita do diafragma selar), a apoplexia hipofisária (infarto maciço de tumor hipofisário) e os grandes tumores hipofisários (geralmente não funcionantes) respondem pela maioria dos casos de hipopituitarismo primário. Observa-se deficiência variável de gonadotrofinas, GH, TSH, ACTH e PRL.

DIAGNÓSTICO 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 sangüínea irregular, com ou sem aumento de fluxo sangüíneo.

A amenorréia psicogênica é mais comum em mulheres solteiras, magras e com profissões consideradas "intelectuais", geralmente com história anterior de problemas psico-sexuais 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 severo associado a perda de peso e desnutrição. Ocorre com mais freqüência 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 molestação sexual.

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

Podem ser observados sinais de desnutrição e perda aguda do peso corporal em mulheres com anovulação.

Nos casos de tumores supra-selares, sintomas e sinais relativos à 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 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 aos adenomas hipofisários, os mais comuns são os produtores de 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.

DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

O aspecto mais importante é fazer o diagnóstico diferencial entre a anovulação de origem central e periférica. Muitas vezes isso pode ser suspeitado com a história e exame físico. Entretanto, em outros casos é necessário o teste da progesterona, dosagens hormonais e outros exames.

O diagnóstico de anovulação crônica de origem central pode ser confirmado por teste de progesterona (10mg de medroxiprogesterona/dia, por 5 a 10 dias) negativo, níveis normais ou baixos de gonadotrofinas hipofisárias e, nos casos de hiperprolactinemia, por níveis altos de PRL.

Para o diagnóstico do local exato da disfunção (hipotálamo ou hipófise) utiliza-se o teste do GnRH (0,25 mg, EV). O megateste está indicado para os casos de comprometimento hipofisário (ver capitulo específico). É recomendada a realização de tomografia computadorizada de sela túrcica com extensão para hipotálamo, no intuito de se detectar tumores. Níveis muito baixos de gonadotrofinas sugerem fortemente a presença de tumores.

O esquema diagnóstico para os casos com amenorréia está resumido no capítulo de Amenorréia - Roteiro Diagnóstico.

TRATAMENTO

Como medidas gerais para o tratamento das anovulações crônicas de origem central estão indicados, nos casos onde é necessário, o apoio psicológico, correção dos distúrbios nutricionais e do peso corporal, adequação à intensidade dos exercícios físicos e interrupção (quando possível) de medicamentos causadores da anovulação.

O tratamento depende do desejo ou não de gravidez. Havendo desejo de gravidez utilizam-se gonadotrofinas para estimular a ovulação. Em casos de distúrbios hipotalâmicos, de origem psicogênica considerados leves (sem amenorréia ou com teste de progesterona positivo) pode-se conseguir ovulação com citrato de clomifeno (CC).

Quando não há desejo de gravidez, em mulheres sem vida sexual ou laqueadas, utiliza-se o tratamento substitutivo com estrogênios (preferencialmente naturais) e progestogênios. Quando há risco de gravidez deve-se usar anticoncepcional hormonal.

Na presença de tumores indica-se tratamento especializado.

Nos casos de pan-hipopituitarismo é necessário, além dos estrogênios e progestogênios, a reposição de hormônios tireoidianos e corticóides.

ANOVULAÇÃO POR RETROCONTROLE IMPRÓPRIO (SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS)

SINONÍMIA

Anovulação crônica, síndrome de Stein e Leventhal, doença micropolicística dos ovários.

CONCEITO

Anovulação por retrocontrole impróprio refere-se à condição caracterizada pela falha repetida (crônica) da ovulação, provocada por interferência nos mecanismos que regulam o eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO).

Traz como conseqüências distúrbios menstruais tipo oligomenorréia, amenorréia ou mesmo sangramento uterino disfuncional, estabelecendo-se, logo após a menarca, hirsutismo e/ou acne e infertilidade.

INCIDÊNCIA

Difícil de ser avaliada na população geral. Sabe-se que é responsável por cerca de 20 a 30% dos casos de infertilidade feminina.

ETIOLOGIA

É importante enfatizar que são inúmeras as situações que podem levar à anovulação crônica, portanto, sua etiologia é múltipla.

A ovulação depende de uma delicada interação do eixo HHO, envolvendo emoções, neurotransmissores (principalmente dopamina, noradrenalina, serotonina e endorfinas), fatores liberadores hipotalâmicos (GnRH e TRH), gonadotrofinas, PRL, prostaglandinas, esteróides sexuais, proteínas transportadoras dos esteróides sexuais (SHBG), proteínas transportadoras do fator de crescimento insulinóide I (IGFBP), enzimas específicas que atuam em cada passo da esteroidogênese ovariana e adrenal, receptores intracelulares e de membrana, relações autócrinas e parácrinas mediadas por diversos fatores de crescimento e citocinas, além de uma adequada função tireoidiana e hepática. Importante também um peso ideal, nem mais nem menos.

Uma alteração em qualquer em destes fatores poderá interferir nos mecanismos que regulam o retrocontrole

do eixo HHO, levando a uma secreção inadequada de gonadotrofinas e esteróides ovarianos, que culminará na anovulação crônica e consequentemente formação de ovários policísticos.

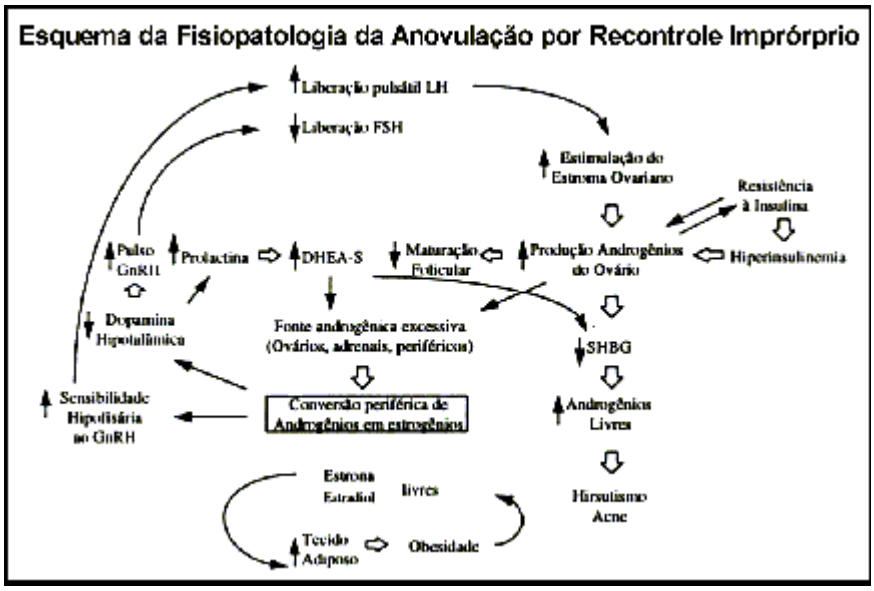
FISIOPATOLOGIA (ESQUEMA 3)

Alterações na secreção de GnRH ou uma resposta inadequada a esse leva a um aumento na liberação de LH e/ou uma diminuição da secreção de FSH.

Os baixos níveis de FSH estimularão um crescimento limitado de uma série de folículos, que pela própria deficiência do FSH, não chegarão nunca ao estágio de folículo maduro. Permanecerão com um diâmetro de 5 a 8mm e se acumularão abaixo da albugínea, dando ao ovário um aspecto policístico. Tais folículos permanecerão subcapsulares por um certo período, até que entrem em atresia. A medida que os folículos regridem, novos irão surgindo e substituindo os anteriores, mantendo assim o aspecto policístico. As células da teca destes folículos atrésicos serão reincorporadas ao estroma de onde se originaram e, juntamente com estes, sob o estímulo tônico do LH, continuarão a produzir os esteróides que são próprios desse compartimento (androstenediona e testosterona). Estes androgênios exercerão efeitos intra-ovarianos, provocando o espessamento da albugínea, interferindo na esteroidogênese e acelerando atresia folicular. Exercerão também efeitos extra-ovarianos, como as manifestações clínicas de hiperandrogenismo, a diminuição da SHBG, a conversão periférica em estrogênios que irão intervir nos mecanismos de retrocontrole, aumentando a sensibilidade da resposta do LH ao GnRH. Inibirão também, juntamente com a inibina dos folículos subcapsulares, o FSH, estabelecendo-se assim um círculo vicioso.

Este bombardeio crônico de LH, potencializado pela ação da hiperin-sulinemia e dos fatores de crescimento insulina Símile I e II- IGF-I e IGF-II (atuando a nível local modulando os receptores de LH, e também a nível central alterando a secreção de GnRH), provocará uma hiperplasia do estroma ovariano resultando no aumento do volume do mesmo.

As conseqüências morfológicas da anovulação crônica se expressarão invariavelmente pela formação de ovários policísticos e pela proliferação persistente do endométrio podendo chegar à hiperplasia ou mesmo ao adenocarcinoma.



Esquema 3.

DIAGNÓSTICO

Diagnosticar anovulação crônica é extremamente fácil. A anovulação em si poderá ser resultado de simples distúrbio disfuncional do eixo HHO, como poderá ser manifestação precoce de patologias graves que podem levar a paciente ao óbito.

Quadro Clínico

- Distúrbio menstrual desde a menarca, tipo oligomenorréia e amenorréia.
- Hemorragia uterina disfuncional.
- Hirsutismo.
- Acne.
- Obesidade.
- Infertilidade.

Exames Complementares

Avaliar custos e benefícios para definir quais exames serão realmente solicitados, de acordo com os sinais e sintomas predominantes. Em toda investigação funcional do ovário devem ser solicitados de início dosagem de PRL e TSH, em todos os casos.

Pacientes em Amenorréia

- Teste do progestogênio (10 mg de acetato de medroxiprogesterona por 7 a 10 dias).

Considerado positivo quando a paciente sangra.

Teste positivo com PRL e TSH normais estaremos diante de uma anovulação por retrocontrole impróprio. Nestes casos são dispensáveis as dosagens de FSH, LH e sua relação, pois não influenciam na terapêutica.

Quando a paciente não sangra, seguir a propedêutica da amenorréia (ver capitulo específico).

Paciente com Oligomenorréia

Oligomenorréia já sugere anovulação crônica. Pode-se utilizar qualquer método que comprove a presença ou ausência de ovulação.

- Curva de temperatura basal.
- Progesterona, colhida no mínimo 20 dias após sangramento.
- Biópsia de endométrio, colhida no início do sangramento.

Pacientes com Manifestações de Hiperandrogenismo

As dosagens dos androgênios são indispensáveis somente quando as pacientes apresentam quadro acentuado de hirsutismo e/ou virilização. Nessas eventualidades deve-se pensar na possibilidade de tumores virilizantes, embora raros. Dosar:

- Testosterona total, que é considerada um marcador biológico da
- função androgênica ovariana.
- Sulfato deidroepiandrosterona (S-DHEA), que é considerado um
- marcador biológico da função androgênica da supra-renal.
- 1 7-hidroxiprogesterona (1 7-OHP), indicada especialmente nas pacientes que desejam engravidar, visando identificar uma hiperplasia adrenal congênita de manifestação tardia, que poderia ser tratada com corticóide, prevenindo eventual efeito virilizante sobre um feto feminino, caso o mesmo tenha uma deficiência da C_{21} hidroxilase.

Observação: as dosagens de androstenediona e de diidrotestosterona não se justificam por não serem específicas de uma ou outra fonte produtora de androgênio.

Pacientes Obesas

Devemos nos alertar para associação hiperinsulinemia conseqüente a resistência à insulina, hiperandrogenismo e *acantosis nigricans* (síndrome de HAIR-AN).

Nessas pacientes podemos solicitar o GTT (teste tolerância à glicose).

Diagnóstico por Imagem

<u>Ultra-sonografia Transvaginal</u>

Dispensável para o diagnóstico de ovários policísticos. Entretanto é importante para avaliação de patologias endometriais e anexiais.

<u>Laparoscopia</u>

Dispensável para o diagnóstico de anovulação por retrocontrole impróprio.

TRATAMENTO (ESQUEMA 4)

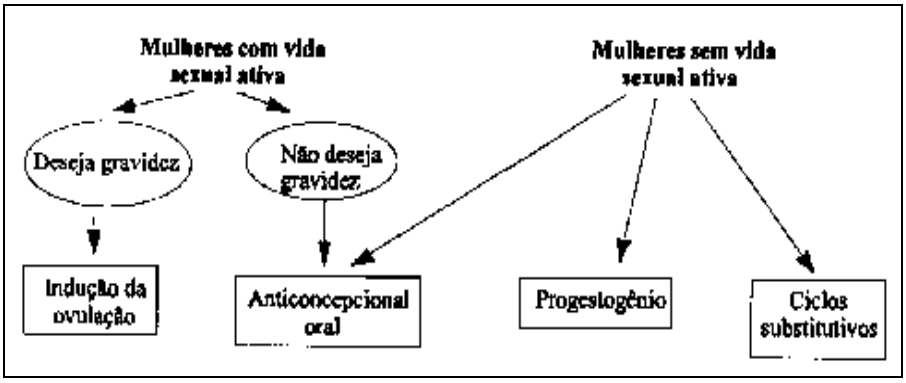
Será dirigido à causa da anovulação.

Se a PRL estiver aumentada o tratamento será a bromocriptina ou lisurida. Se a paciente for obesa, o primeiro passo será reduzir o peso.

Não cabe aqui discutir todas as patologias relacionadas com a anovulação, nem seus tratamentos específicos. Suficiente afastar estas causas e centrar na anovulação crônica por retrocontrole impróprio.

O primeiro passo será identificar os objetivos da paciente: tratar o hirsutismo, a obesidade, a infertilidade?

Mulheres com vida **Mulheres** sem vida



Esquema 4.

Indução da Ovulação

Citrato de clomifeno de 50 a 150 mg/dia, do 5º ao 9º dia do ciclo.

Caso não responda, utilizar outras drogas indutoras da ovulação (ver protocolo próprio).

Anticoncepção Oral

Nos casos de mulheres com hirsutismo, dar preferência à associação de citrato de ciproterona (2 mg) e etinilestradiol (35 μg). Na ausência de resposta satisfatória ver protocolo de hirsutismo.

Progestogênio

Acetato de medroxiprogesterona: 10 mg/dia, do 15º ao 24º dia do ciclo.

Ciclos Substitutivos

Associações tipo:

Valerato de estradiol (2 mg) + levonorgestrel (0,25 mg) por 21 dias.

Valerato de estradiol (2 mg) + acetato de ciproterona (2 mg) por 21 dias.

SÍNDROMES HIPERPROLACTINÊMICAS

CONCEITO

São diversas as entidades que coexistem com níveis alterados de prolactina (PRL) e que podem acarretar múltiplas manifestações clínicas.

A PRL é um hormônio polipeptídico, sendo secretado basicamente pela adeno-hipófise e pelo endométrio decidualizado. Na circulação sangüínea há quatro formas de moléculas de PRL em condições normais, tendo maior atividade aquela de peso molecular de 25.000 a 30.000 kDa.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO

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

Sabe-se que diversos outros fatores podem estimular a síntese e a liberação de PRL, como o TRH (hormônio liberador de tireotrofina), VIP (peptídeo vasoativo intestinal), GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) e GABA (ácido gama-amino-butírico). Além disso, outros agentes também podem influenciar a secreção, como estrogênios, serotonina, opióides, histamina, vasopressina, neurotensina, substância P, peptídio 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.

EFEITOS FISIOLÓGICOS

Diversos efeitos têm sido relacionados com os níveis de PRL e são enumerados de *85* a 90 efeitos em diversos animais, principalmente aqueles relacionados à regulação do mecanismo hidroeletrolítico. Em humanos, sua principal função é a estimulação da lactogênese durante o período gestacional e puerpério.

FISIOPATOLOGIA

Quando elevada, a PRL pode estimular a secreção láctea (galactorréia) e provocar distúrbios menstruais. Os mecanismos responsáveis por estas alterações menstruais relacionam-se principalmente a um distúrbio

da secreção hipotalâmica de GnRH e conseqüente alteração da pulsatilidade do LH e do FSH.

ETIOLOGIA (TABELA 1)

Causas Fisiológicas

Níveis elevados de PRL são encontrados durante a gravidez, lactação, no recém-nascido, durante o sono, no coito e no exercício físico, estresse e nas primeiras duas horas pós-prandiais. Durante a gravidez, a secreção hipofisária de PRL é estimulada pelos estrogênios placentários.

Causas Farmacológicas

As drogas que estimulam a secreção de PRL apresentam um amplo espectro de aplicações terapêuticas e todas têm em comum o antagonismo à DA (dopamina).

Causas Patológicas

A hiperprolactinemia provocada por tumor hipofisário, denominado prolactinoma, é causa bastante freqüente. Quando o diâmetro do tumor for menor do que 10mm é chamado de 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 e, se grandes, comprimem o talo hipofisário, bloqueando o fluxo de DA do hipotálamo para a hipófise.

Constituem causas também importantes de hiperprolactinemia patológica o hipotireoidismo, onde há aumento dos níveis de TRH e, portanto, estímulo da síntese de PRL e a insuficiência renal, quando o hormônio não é eliminado pelos rins. Na insuficiência da supra-renal desaparece o efeito inibidor dos glicocorticóides sobre a liberação de PRL. Entretanto, em grande parte dos casos não se detecta a causa de elevação de PRL, sendo rotulados como idiopáticos. Postula-se, nesta situação, uma disfunção hipotalâmica crônica.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Entre as manifestações clínicas na mulher, assinalam-se a galactorréia, as alterações menstruais e a infertilidade. A galactorréia é encontrada em 30 a 80% dos casos e, com relativa freqüência, 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 anovulação crônica.
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 tardiamente o aparecimento de osteoporose.

Na existência de macroadenoma hipofisário são comuns a cefaléia e as alterações decorrentes da 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 dos androgênios, a redução da libido, a impotência e poderá surgir também galactorréia com quadros de hipogonadismo e infertilidade.

Tabela 1
Causas de Hiperprolactinemia

FISIOLÓGICAS	FARMACOLÓGICAS	PATOLÓGICAS
Gravidez	Antagonistas dopaminérgicos	Tumores hipofisários
	▪ Fenotiazinas (lorpramazina)	Prolactinomas
	▪ Butirofenomas (haloperido)	Acromegalia
Amamentação	▪ Benzamidas (metoclopramida, sulpiride, veralipride)	Síndrome de sela vazia
		Secção de haste hipofisária
		Tumores não secretores
Estresse	Drogas que causam depleção da dopamina	Lesões hipotalâmicas
	▪ Alfa-metildopa	Histiocitose, Sarcoidose, Granuloma eosinofilico
Manipulação mamária	▪ Respeita	
Coito	Outros mecanismos	Tumores-craniotaringeomas, meningeomas. disgeminoma
	▪ Estrogênios	Radioterapia
	▪ TRH	
	▪	
Sono		
Exercício	▪ Antidepressivos (tricíclicos, inibidores de MAO)	Hipotiroidismo primário
	▪ Opiácios	Insuficiências renal crônica, hepática e supra renal
	▪ Cocaína	
		neurogênica periférica
Período Neonatal		Lesões da parede torácica (herpes zoster, etc.)
		Lesão medular
		Idiopática

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.

Dosagem de PRL

Determinação sérica dos seus níveis basais geralmente feita pela manhã, em jejum e evitando-se o "estresse" da punção venosa, aguardando-se alguns minutos pós-punção para a colheita. Níveis de 5 a 25ng/ml são normais e valores superiores a 100ng/ml são sugestivos de tumores, além de 200ng/ml são confirmatórios.

Métodos de Imagem

A investigação radiológica da sela túrcica, através da tomografia computadorizada ou da ressonância magnética nuclear, quando disponíveis, completa o procedimento diagnóstico nos casos em que há suspeita de tumor. Na impossibilidade destes exames, a radiografia simples de sela pode detectar alterações selares de grande extensão. Nos casos com macroprolactinoma recomenda-se o exame neuro-oftalmológico, bem como a avaliação do campo visual (campimetria).

TRATAMENTO

O tratamento visa a correção de 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, medicamento-50. 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 retorno da fertilidade.

Utiliza-se a bromocriptina na dose média de 7,5mg ao dia; entretanto, é necessário que se faça um ajuste individual. Assim, inicia-se o tratamento com pequenas doses (1 ,25mg), 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. As reações adversas mais comuns são náuseas, vômitos e hipotensão postural, cefaléia, cólicas abdominais, entre outras.

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

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 o pergolide, a carbergolina, o terguride, o Parlodel SRO, o Parlodel LAR, o CV 205-502 (quimagolide), dentre outros. A bromocriptina injetável, Parlodel LAR (Sandoz) é preparado de liberação lenta e, portanto, de efeito prolongado, e é administrada mensalmente por via intramuscular profunda.

Cirurgia

O tratamento cirúrgico fica reservado apenas para os casos sem resposta ao tratamento clínico. 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* e hipopituitarismo.

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).

EVOLUÇÃO CLÍNICA

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 re-indicados nos casos de expansão tumoral.

Anticoncepção

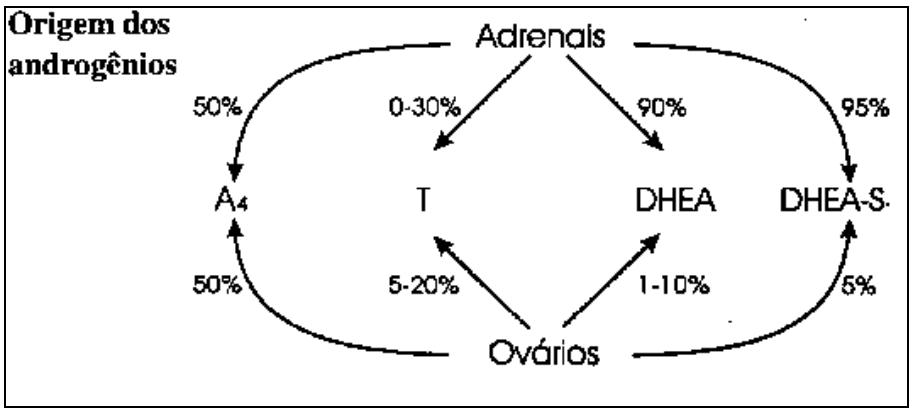
Não há restrição quanto a nenhum dos métodos contraceptivos.

SÍNDROME HIPERANDROGÊNICA HIRSUTISMO

CONCEITO

Síndromes hiperandrogênicas são condições biológicas nas quais o organismo feminino é invadido por quantidades anormalmente elevadas de substâncias androgênicas.

Hirsutismo é o crescimento de pêlos com características masculinas em zonas naturalmente glabras na mulher. Difere da hipertricose que é o crescimento exagerado de pêlos terminais em zonas onde os pêlos existem normalmente, como antebraço, coxas e pernas.



Quadro 1 – Contribuição dos ovários e das supra-renais aos níveis de androgênios circulantes

ETIOLOGIA DO HIPERANDROGENISMO

As principais causas que levam ao hiperandrogenismo são:

- Fisiológicas: gravidez, climatério (pós-menopáusico).
- Genéticas: racial, familiar.
- Supra-renais: defeitos de síntese, síndrome de Cushing, adenoma e carcinoma.
- Ovarianas: anovulação por retrocontrole impróprio (SOP), hipertecose, tumores produtores de androgênios.
- Mistas: causas supra-renais e ovarianas.
- Drogas: minoxidil, difenil-hidantoína, danazol, gestrinona, estreptomicina.
- Outras causas: disgenesia gonadal, pseudo-hermafroditismo masculino, hiperprolactinemia, hiper e hipotireoidismo, acromegalia, obesidade, alterações hepáticas.

- Idiopática: aumento da sensibilidade da unidade pilo-sebácea aos androgênios.

FISIOPATOLOGIA

O hiperandrogenismo leva a bloqueio na maturação folicular e formação de cistos foliculares e conseqüente insuficiência lútea por desenvolvimento imperfeito do aparelho folicular. Os androgênios também influem na unidade córtex cerebral-hipotálamo-hipofisária tendendo a determinar níveis elevados de LH e níveis normais ou diminuídos de FSH. As alterações na relação LH/FSH levam a déficit do sistema enzimático de aromatização no ovário, com acúmulo de androstenediona e testosterona, déficit da 3-13-ol-desidrogenase, predominando a deidroepiandrosterona. No entanto, o bloqueio enzimático não é completo, havendo variável produção de estrogênios no ovário, além da conversão periférica de androgênios em estrogênios.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Alterações menstruais tipo oligolamenorréia; ocasionalmente sangramento disfuncional do endométrio.

- Infertilidade.
- Acne e seborréia.
- Hirsutismo.
- Virilização.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A propedêutica deverá ser iniciada sempre pela anamnese e exame físico o mais completo possível. Interessam a caracterização do padrão menstrual e a cronologia do crescimento dos pelos como a severidade e distribuição dos mesmos (segundo o índice de Gallwey e Ferriman modificado - Figura 2) bem como sinais concomitantes de androgenização (como desenvolvimento das massas musculares e hipertrofia do clitóris).

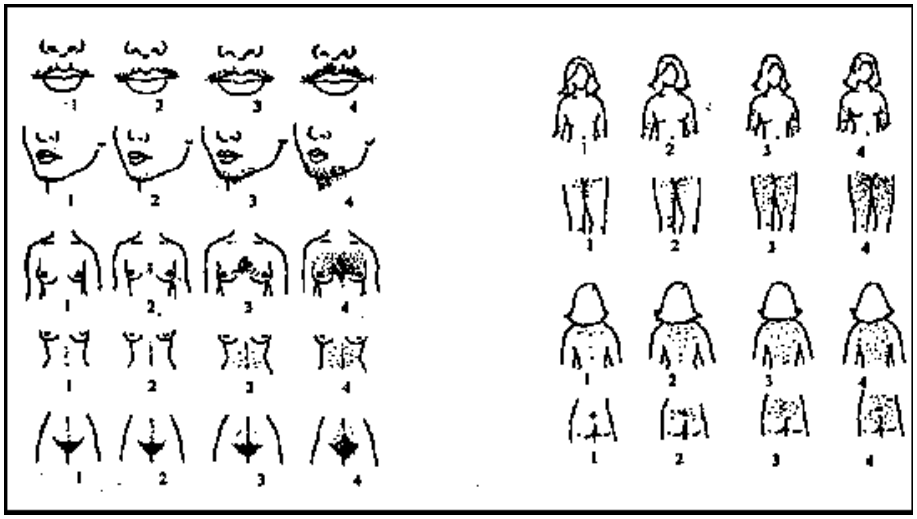


Figura 2- Índice de Ferriman e Gallwey

DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

Perfil hormonal (amostras sangüíneas colhidas entre o 5^{o} e 8^{o} dias do ciclo):

- LH
- FSH
- PRL
- Testosterona
- Androstenediona
- S-DHEA
- 17-OH Progesterona
- TSH
- Cortisol (na suspeita de Cushing)

As determinações de FSH, LH e PRL permitem diferenciar anovulação crônica dos estados hiperprolactinêmicos.

A presença de níveis plasmáticos elevados de testosterona, e principalmente se a relação LH/FSH estiver elevada, é sugestiva de SOP. Níveis plasmáticos elevados de sulfato de deidroepiandrosterona ou da 17-α-hidroxiprogesterona sugerem o diagnóstico de hiperandrogenismo suprarenal.

Testes Dinâmicos

Indica-se teste de supressão ou estímulo da supra-renal quando houver, respectivamente, suspeita de defeitos de síntese de supra-renal ou tumor (ver capítulo Testes Dinâmicos).

Diagnóstico por Imagem

- Ultra-sonografia dos ovários e supra-renais.
- Tomografia computadorizada da supra-renal.
- Ressonância magnética da supra-renal.

Diagnóstico Laparoscópico

TRATAMENTO

Tem como objetivo principal a correção do fator etiológico e o tratamento do hirsutismo e dos outros sinais de virilização.

Específico

- Tumores: ressecção cirúrgica.
- Prolactinoma: bromoergocriptina, lisurida.

- Hipo ou hipertireoidismo: tratamento específico.

Hiperandrogenismo de Origem Adrenal

- Prednisona: iniciar com 5mg/dia VO.
- Reavaliação pelo quadro clínico e dosagem de S-DHEA e 17-OHP.

Hiperandrogenismo de Origem Ovariana

Tratamento específico do hirsutismo:

- Acetato de ciproterona (CPA) (2mg) + etinilestradiol (0,035mg) - um comprimido ao dia por 21 dias, iniciando no 5º dia do ciclo. Pode ser usado isoladamente ou associado à dose maior de CPA (12,5 a 50mg/dia) ou espironolactona.

- Acetato de ciproterona - iniciar com 12,5mg/dia, podendo aumentar gradativamente a dose até 100 mg/dia, do 5º ao 14º dia do ciclo. Como tem componente progestogênico potente, pode causar atrofia endometrial, devendo ser usado concomitantemente com um anticoncepcional oral combinado com estrogênios do 5º ao 24º dia do ciclo (0,625 mg/dia de estrogênios conjugados ou 2mg/dia de valerato de estradiol) ou com acetato de ciproterona + etinilestradiol.
- Espironolactona - iniciar com 25mg/dia, podendo aumentar a dose gradativamente até 200mg/dia. Uso contínuo. Na ocorrência de irregularidades menstruais deve ser utilizado associado com anticoncepcional oral ou acetato de ciproterona + etinilestradiol.

- Se deseja gravidez:
    - Tratar inicialmente o hiperandrogenismo e, após, induzir ovulação com citrato de clomifeno, iniciando com 50mg/dia do quinto ao nono dia do ciclo (ver capítulo Indução da Ovulação).

Hiperandrogenismo Misto

- Associação das drogas anteriormente citadas.

Medidas Complementares

- No tratamento sintomático deve-se corrigir ou pelo menos atenuar os sinais decorrentes do hiperandrogenismo. No hirsutismo faz-se a depilação com eletrocoagulação ou ceras depilatórias (preferencialmente dois meses após o início do tratamento medicamentoso).
- Os pêlos devem ser constantemente descoloridos e enfraquecidos com solução de óleo Bleaching e água oxigenada 20 volumes em partes iguais.
- Correção das alterações da genitália quando necessário.
- Nas pacientes obesas orientar a perda de peso.
- O tratamento deve ser prolongado (no mínimo nove meses), devendo-se reavaliar periodicamente o hirsutismo através do índice de Gallwey e Ferriman modificado.

INSUFICIÊNCIA LÚTEA

SINONÍMIA

Fase lútea inadequada, defeito da fase lútea, insuficiência luteínica.

CONCEITO

Deficiência na produção de progesterona pelo corpo lúteo que pode determinar um encurtamento na segunda fase do ciclo menstrual e/ou níveis baixos de progesterona mesmo com duração normal da fase lútea.

Este conceito deve ser entendido aos casos de inadequada resposta endometrial a níveis séricos normais de progesterona, por deficiência de receptores deste hormônio nas células endometriais.

INCIDÊNCIA

É relativamente baixa se considerarmos a população infértil geral (3 a 7%), e alta se considerarmos as pacientes que apresentam perda gestacional recorrente (23 a 67%).

ETIOLOGIA

A insuficiência lútea representa a alteração mais leve ou inicial das disfunções do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.
Uma alteração mais acentuada pode levar à anovulação e as alterações extremas provocam uma amenorréia. As causas são praticamente as mesmas para as três entidades.

As seguintes causas podem ser identificadas.

Centrais

- Secreção baixa de FSH na fase folicular precoce.
- Ausência do pico de FSH no meio do ciclo.
- Secreção apical pré-ovulatória de LH insuficiente.
- Distúrbios na secreção tônica de LH.
- Inadequada proporção FSH/LH.
- Hiperprolactinemia.

Ovarianas

- Alterações na formação folicular durante a embriogênese, por transtornos dos ovócitos.
- Resposta folicular deficiente, na puberdade e pré menopausa.
- Níveis de progesterona inadequado por redução de receptores ováricos para o LH decorrente de uma inadequada estimulação prévia pelo FSH e estradiol.
- Luteólise precoce pelo aumento de prostaglandinas na cavidade peritonial (Endometriose pélvica).
- Redução de células da granulosa por aspiração para FIV ou GIFT, resultando em secreção deficiente de progesterona.
- Distúrbios funcional do corpo amarelo por DIP.
- Distúrbios da função ovariana, pós laqueadura tubária.

Endometriais

- Redução dos níveis de receptores endometriais para progesterona.
- Alterações inflamatórias endometriais (sinéquias, miomas submucosos) interferindo na resposta aos estímulos normais.

Metabólicas

- Fase lútea alterada e curta com deficiência de progesterona, nas atletas e bailarinas, com peso inadequado.
- Enfermidades cardíacas com hipóxia crônica ou insuficiências hepáticas ou renais.
- Tabagismo, por provável redução do LH decorrente da nicotina.
- Dietas vegetarianas.

Secundárias ao Uso de Drogas

- Alterações da função lútea após uso de citrato de clomifeno.
- Diminuição de progesterona em pacientes tratadas com HCG, HMG.
- Após uso de danazol (atrofia endometrial).
- Fase lútea inadequada após uso de anticonceptivos hormonais, com anovulação (semelhante ao que ocorre no pós parto ou pós aborto).
- Hiperprolactinemia induzida por fármaco (ex.: metoclopramida, sulpiride, etc.).

FISIOPATOLOGIA

O corpo lúteo é uma continuação do folículo. Qualquer interferência no desenvolvimento e maturação folicular poderá resultar em uma função lútea anormal.

Níveis baixos de FSH, levando a uma maturação folicular defeituosa, determinam a insuficiência do corpo lúteo. Também tem sido observado um padrão pulsátil constante de GnRH durante a fase folicular tardia com conseqüente diminuição do LH pré-ovulatório, o que acarreta uma luteinização deficiente das células da granulosa com conseqüente baixa da produção de progesterona pelo corpo lúteo. Nos casos conseqüentes à hiperprolactinemia, demonstrou-se que a insuficiência lútea é determinada pela aceleração da luteólise das células da granulosa, com bloqueio da elevação simultânea do FSH com o pico ovulatório de LH.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Freqüentemente as sintomático, o diagnóstico de insuficiência lútea deve ser suspeitado em pacientes inférteis (notadamente as com história de abortos recorrentes), nas pacientes com ciclos curtos às custas da diminuição da segunda fase do ciclo (11 dias ou menos) e nas pacientes tratadas com clomifeno.

DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

Afastada a hiperprolactinemia e outras alterações endócrinas, basicamente três métodos são empregados, isoladamente ou associados.

Temperatura Basal

A temperatura basal fornece dados importantes, mas não conclusivos. Níveis de progesterona acima de 4 ng/ml são capazes de provocar uma elevação típica da temperatura, embora nitidamente insuficientes para produzir adequada resposta endometrial. Contudo, uma curva térmica mostrando uma segunda fase com duração inferior a 12 dias, uma elevação lenta, uma queda precoce e lenta ou uma segunda fase irregular com ascensões e quedas sem formar um *pia teau* alertam para o quadro. O seu registro gráfico é entretanto indispensável na monitorização da época em que deverá ser praticada a biópsia do endométrio, bem como na orientação do inicio da terapia e avaliação da sua resposta.

Progesterona

Única: no oitavo dia pós-ovulatório (PO).

Pool seriado: 4º, 8º e 12º PO.

Em que pese a identificação do quadro referir-se a produção insuficiente de progesterona, sua dosagem em amostra única ou múltipla não se presta para o diagnóstico de certeza. Podem ser detectadas diferentes estatísticas entre ciclos de pacientes normais e com deficiência lútea, mas em casos isolados são de interpretação questionável. Ademais, a secreção de progesterona é representada por uma curva parabólica e, por conseguinte, uma, duas ou três dosagens não indicam que o hormônio atuou adequadamente no momento, na quantidade e na duração ideal para produzir uma resposta endometrial satisfatória. Também não irá identificar os quadros cuja deficiência é de receptores de progesterona no endométrio. Mais importante, a secreção de progesterona se faz de maneira pulsátil, correspondendo aos pulsos do LH. Num curto espaço de uma hora ela poderá variar entre 6 e 35 ng/ml, ou seja, uma mesma paciente num mesmo dia poderá ser identificada como produzindo baixas ou altas taxas de progesterona dependendo do momento em que foi feita a retirada do sangue.

Biópsia de Endométrio (BE)

No 120 dia PO ou no primeiro dia do ciclo é o método clássico de diagnosticar a alteração da fase lútea. Consideramos insuficiência lútea quando a defasagem for maior que dois dias em pelo menos duas BE, ou ainda se existe discrepância entre o desenvolvimento glandular e estromal (assincronia do desenvolvimento endometrial). O valor da BE depende da experiência do patologista, o que junto com o desconforto e despesas do exame impõe algumas dificuldades.

Tratamento

Um dos tratamentos propostos é a utilização de progesterona natural (injeção intramuscular ou supositórios vaginais), a partir da ovulação até o período menstrual ou até a 12ª semana de gestação. Deve-se evitar o uso de progestogênios sintéticos devido ao risco potencial de luteólise e androgenização.

Outra forma de se corrigir a insuficiência lútea é através da indução da ovulação com drogas, sendo a mais utilizada o citrato de clomifeno. As doses variam de *50* a 100 mg diários na fase folicular precoce. Deve-se dar preferência ao uso do segundo ao sexto dia do ciclo menstrual.

Em situações mais raras utilizam-se também gonadotrofinas para indução de ovulação.

Importante ressaltar que nos casos de hiperprolactinemia o tratamento consiste da normalização dos níveis séricos de PRL, podendo-se utilizar a bromocriptina ou o lisuride. Outros distúrbios específicos, se detectados, devem ser corrigidos.

Esquemas

- Progesterona (P):

  Supositórios de 25mg (vaginal ou retal) duas vezes por dia a partir do segundo dia pós ovulatório
  Injetável IM: - 12,5 mg/dia a partir do terceiro dia de elevação térmica até o inicio da menstruação.
  Havendo βhCG+, continuar o tratamento por oito semanas.
  Obs.: evitar derivados C19 e C21

- Gonadotrofinas (HCG):

  2500 a 5000 UI de HCG, IM, a cada dois dias após a elevação térmica: três aplicações.

- Gonadotrofina menopáusica humana (HMG):

  Uma a duas amp/dia a partir do segundo dia do ciclo.

- Citrato de clomifeno (CC):

  50 mg/dia do terceiro ao sétimo dia (até 100 mg)

- FSH puro:

  Na fase folicular.

SANGRAMENTO UTERINO DISFUNCIONAL (SUD)

SINONÍMIA

Hemorragia uterina disfuncional; hemorragia uterina endócrina; sangramento endometrial disfuncional; sangramento uterino anormal

CONCEITUAÇÃO

Para conceituar um sangramento uterino disfuncional, é necessário caracterizar o padrão menstrual normal. Considera-se normal o ciclo cuja duração varia entre três e sete dias, intervalo de 23 a 35 dias e quantidade de 20 a 80 ml.

Qualquer desvio para mais ou para menos na duração, na quantidade ou no intervalo caracteriza um sangramento disfuncional.

É um sangramento uterino anormal provocado por uma disfunção hormonal, sem nenhuma causa orgânica (genital ou extragenital) demonstrável.

É basicamente um diagnóstico de exclusão, feito após cuidadosa eliminação das causas orgânicas de sangramento uterino.

INCIDÊNCIA

Manifesta-se em qualquer fase do menacme com maior freqüência nos extremos da vida reprodutiva.

FISIOPATOLOGIA

O SUD é dividido em dois grupos básicos: anovulatório e ovulatório.

O SUD anovulatório representa uma perda sangüínea por deprivação estrogênica ou por níveis estrogênicos incapazes de manter estímulo endometrial adequado. A ação constante do estrogênio não oposto pela progesterona pode levar a um endométrio proliferativo e/ou hiperplásico, podendo eventualmente evoluir para uma hiperplasia atípica ou adenocarcinoma.

O SUD ovulatório é representado pelos seguintes quadros:

Polimenorréia

Sangramento que ocorre em intervalos inferiores a 23 dias, devido ao encurtamento da fase folicular.

Sangramento da Ovulação
(sangramento do meio do ciclo)
Atribuído a queda brusca dos estrogênios ocorrido por ocasião da rotura folicular.

Sangramento Pré-menstrual
Ocorre devido a produção inadequada de progesterona, principalmente em pacientes acima de 35 anos.

Persistência do Corpo Lúteo (síndrome de Halban)

Devido a persistência da função lútea levando a um atraso menstrual seguido de perda sangüínea irregular.

Endométrio Misto
Devido a uma luteólise incompleta, acarretando um endométrio com áreas de secreção avançada, áreas de endométrio menstrual e áreas de proliferação inicial. É fundamental que o endométrio seja obtido após o quinto dia do ciclo.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do SUD é essencialmente clínico, levando-se em consideração os dados observados na anamnese, nos exames físico e ginecológico, afastando-se as causas orgânicas e a gestação com suas complicações. É pois um diagnóstico por exclusão.

Quanto mais apurada for a propedêutica, mais causas orgânicas serão encontradas.

Para o diagnóstico, a correlação com as patologias mais comuns nos diferentes períodos etários (puberdade, menacme e climatério) é obrigatória.

Puberdade
Realizar cuidadosa anamnese, exame físico, vaginoscopia, se necessária, no sentido de afastarmos vulvovaginites, abortos, abusos sexuais e tumores, as discrasias sangüíneas (hemograma com plaquetas e coagulograma), alterações ponderais, distúrbios da tireóide, adrenais, hepáticos e renais.

A causa mais freqüente do SUD nesta faixa etária é devido a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, tendo, portanto, sua duração autolimitada pelo início dos ciclos ovulatórios.

Menacme
É fundamental afastar as patologias uterinas (leiomiomas, pólipos, adenomiose, câncer), as infecções ou inflamações genitais, as complicações da gravidez (abortamento, prenhez ectópica, neoplasia trofoblástica). Em geral a anamnese e o exame físico nos dão o diagnóstico. As causas de anovulação crônica deverão ser investigadas. A colpocitologia oncótica, a colposcopia, a ultra-sonografia endovaginal, a histerossalpingografia, a histeroscopia (quando disponível) e a biópsia, são indispensáveis, assim como a dosagem do 13-hCG e da PRL.

Climatério
Além dos exames já citados, é imperiosa a realização da curetagem uterina para exame histopatológico, que ao mesmo tempo é também temporariamente terapêutica. A histeroscopia, quando disponível, poderá

fornecer valiosas informações.

TRATAMENTO DO SUD ANOVULATÓRIO

Puberdade

O tratamento dependerá da intensidade do sangramento. Se for de pequena monta, opta-se pela conduta expectante, orientando-se a paciente e familiares. Muitas vezes o sangramento é expressão clínica de ciclos anovulatórios, que corrigem-se espontaneamente. Recomenda-se maior ingestão de alimentos ricos em ferro, proteínas e vitaminas. Se houver persistência do sangramento, com aumento de intensidade e/ou duração, há necessidade de terapêutica especifica hormonal.

Na Fase Aguda

Estrogênios conjugados 2Omg uma ampola EV seguidos de acetato de noretindrona 2mg + etinilestradiol 10mg três comprimidos ao dia durante 15 a 20 dias. O sangramento deverá parar em até 72 horas, caso contrário, investigue os fatores de coagulação. Transfusão sangüínea se necessária.

Tratamento de Manutenção

Após o sangramento por privação medicamentosa administra-se acetato de medroxiprogesterona 10 mg a partir do 10^{o} dia do ciclo por quatro a seis meses. Mantém-se a paciente em observação. Caso ocorra um atraso menstrual repete-se o esquema progestacional. Nas adolescentes com atividade sexual recomenda-se um anticoncepcional oral de baixa dosagem.

Menacme

Na Fase Aguda

O mesmo da puberdade.

Tratamento de Manutenção

Esquemas de manutenção são propostos de acordo com o diagnóstico. Nos casos de anovulação crônica indica-se o uso cíclico de um progestogênio oral ou anticoncepcionais orais (três a seis meses). Nas pacientes desejosas de gravidez o citrato de clomifeno um comprimido de 50 mg por dia do quinto ao nono dia do ciclo é terapêutica de escolha.

Climatério

Nesta fase, a curetagem uterina de prova é o tratamento imediato obrigatório. O esquema de manutenção dependerá do tipo histológico de endométrio encontrado.

Nos endométrios proliferativos ou hiperplásicos sem atipias, deve-mos administrar progestogênios por 12 dias (acetato de medroxiprogesterona 10 mg/dia ou acetato de noretisterona (NETA) 5mg/dia), enquanto houver sangramento por deprivação. Quando o mesmo não ocorrer ou a paciente referir sintomas próprios do climatério, entraremos com esquema estro-progestativo. Nos casos de endométrio com atipia indica-se a histerectomia total abdominal.

TRATAMENTO DO SUD OVULATÓRIO

São geralmente corrigidos com o uso de estroprogestativos cíclicos ou de anticoncepcionais orais.

Os antiinflamatórios não hormonais e os agentes antifibrinolíticos poderão também ser utilizados.

FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

SINONÍMIA

Falência ovariana prematura, climatério prematuro, menopausa prematura.

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.

INCIDÊNCIA

Aceita-se que seja de aproximadamente 0,9% na população geral e entre 5% a 15% das mulheres com amenorréia secundária.

ETIOLOGIA

Etiologia Genética

- Falência ovariana prematura familiar.
- Alterações estruturais ou ausência do cromossoma X.
- Trissomia X com ou sem mosaicismo.
- Associação com miotonia distrófica e ataxia telangiectásica.
- Defeitos enzimáticos (deficiência da 17a hidroxilase, galactosemia).

Agressões ao Tecido Ovariano

- Radiação ionizante.
- Agentes quimioterápicos.
- Infecções virais.
- Tabagismo.
- Ooforectomia ou ooforoplastia bilateral extensa.

Distúrbios da Imunidade

- Isolada.
- Associada a outros distúrbios auto-imunes.

Defeitos Estruturais ou de Ação das Gonadotrofinas

Secreção de gonadotrofinas biologicamente inativas.

Defeitos de subunidades a ou

Defeitos de receptor ou pós-receptor de gonadotrofinas.

Etiologia Idiopática

DOENÇAS AUTO-IMUNES
ASSOCIADAS COM FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

- Alopécia.
- Anemia (hemolítica adquirida e perniciosa).
- Asma.
- Hepatite crônica ativa.
- Doença de Crohn.
- *Diabetes meilitus.*
- Glomerulonefrite.
- Doença de Addison.
- Hipoparatiroidismo.
- Purpura trombocitopênica idiopática.
- Artrite reumatóide juvenil.
- Ceratoconjuntivite 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

Há referência na literatura sobre classificação da FOP, como folicular e afolicular. Atualmente, parece que o estado folicular pode representar apenas uma etapa intermediária na evolução da doença para a forma afolicular.

FISIOPATOLOGIA

- Defeitos ocorridos durante a migração das células germinativas.
- Defeitos na diferenciação da crista gonadal.
- Aceleração da atresia folicular.
- Deficiente utilização das gonadotrofinas.

QUADRO CLÍNICO

Caracteriza-se por:

- Distúrbios do padrão menstrual decorrente da hipofunção ovariana que vai desde o aparecimento de ciclos oligomenorréicos até a instalação da amenorréia secundária.
- Sintomas vasomotores (ondas de calor e sudorese).
- Alterações psicossomáticas: insônia, intolerância ao frio ou ao calor, irritabilidade e cefaléia.
- Alterações nos órgãos alvos gonadais e em outras glândulas endócrinas - atrofia do trato genital, ganho ponderal e, a longo prazo, osteoporose, arteriosclerose e coronariopatias.
- Sintomatologia especifica de outras condições clínicas eventualmente associadas (hipotireoidismo, artrite reumatóide, *miastenia gravis,* etc.).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Está fundamentado na anamnese e no exame físico. Impõe-se a avaliação dos antecedentes familiares e pessoais (consangüinidade, quimioterapia, radiação, cirurgia, etc.).
No exame físico, procurar sinais de hipoestrogenismo e de doenças associadas (hipotireoidismo, micose cutânea, artrite reumatóide, etc.).

DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

- Dosagem de FSH.
- Dosagem de TSH e tiroxina livre (T4 livre).
- Pesquisa de anticorpos antitireoidianos, antitireoglobulina, fator antinúcleo (FAN), fator reumatóide.

- Avaliação da massa óssea (densitometria).
- Perfil lipídico e glicemia de jejum.

TRATAMENTO

Pacientes que não Desejam Engravidar (Tabela 2)

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

Pacientes que Desejam Engravidar

Devem ser encaminhadas para um serviço de reprodução assistida em função destas mulheres terem a necessidade de tecnologia adequada.

Tabela 2
Esteróides sexuais mais utilizados

ESTROGÊNIOS*	**DOSE**
Estrógeno Equino Conjugado (EEC)	0,9 a 1,25 mg/d
Valerianato de Estradiol (VE)	2,0 mg/d
17b Estradiol (17b E)	2,0 mg/d *(*50 ug ativo)
PROGESTOGÊNIOS **	5 - 10 mg/d
Acetato de Medroxiprogesterona (AMP)	0,7-1,05 mg/d
Noretisterona	2,5 a 5,0 mg/d
Acetato de Noretisterona	*2,5* a *5,0* mg/d
Acetato Nomegestrol	
ASSOCIAÇÃO	
VE + Acetato de Ciproterona	
VE+AMP	
EEC + AMP	
Estradiol + Acetato Noretisterona (Trans-dérmico)	
* Contínuo	
** 12-14dias/mês	

DISMENORRÉIA

SINONÍMIA

Algomenorréia, cólica menstrual.

CONCEITO

É dor em cólica no hipogástrio acompanhada ou não de outras manifestações (náuseas, vômitos, cefaléia, lombalgia, etc.) que surge com o período menstrual.

INCIDÊNCIA

Acomete a maioria das mulheres. Em cerca de 10% a 15% chega a interferir nas suas atividades. Incide nos diferentes grupos etários, sendo mais freqüente na adolescência.

CLASSIFICAÇÃO

Primária - quando não existe patologia orgânica.

Secundária - quando for determinada por patologia orgânica, tais como endometriose, adenomiose, doença inflamatória pélvica, malformações uterinas, mioma uterino, pólipos.

ETIOPATOGENIA

Os fatores determinantes da dismenorréia primária não são totalmente conhecidos. As evidências sugerem como mais prováveis:

- fator psíquico ou emocional - baseado na convivência e história familiar de dismenorréia, tabus, falta de informações 50-bre a menstruação e imaturidade.
- prostaglandinas - estas substâncias estão elevadas, provocando aumento da contratilidade uterina com vasoespasmo arteriolar, isquemia e dor.

DIAGNÓSTICO

Fundamentalmente clínico, baseando-se em uma acurada anamnese e exame físico geral e ginecológico. Na anamnese devemos enfatizar a dor tipo cólica no hipogástrio, que surge e desaparece durante o período menstrual. Esse quadro inicia-se nos primeiros meses ou anos após a menarca, em concomitância com ciclos ovulatórios. É relevante a avaliação do perfil emocional.

O exame físico objetiva o diagnóstico ou exclusão de doenças orgânicas.

EXAMES COMPLEMENTARES

Ultra-sonografia pélvica - transabdominal ou transvaginal.

Laparoscopia e histeroscopia - indicadas em casos selecionados.

TRATAMENTO (ESQUEMA 5)

Medidas Gerais

Apoio emocional com discussão e orientação sobre o problema. Prática de esportes.

Tratamento Medicamentoso

Antiinflamatórios Não Hormonais

Existem dois tipos:

- Os que inibem a síntese das prostaglandinas, que devem ser iniciados dois a três dias antes da menstruação. Exemplos: indometacina (25 mg, 8/8 horas/dia), cetoprofeno (50 mg, 8/8 horas/dia), diclofenacos (50 mg, 8/8 horas/dia) e outros.
- Os que inibem a síntese de prostaglandinas e impedem a sua ação nos receptores, que devem ser iniciados com o surgimento dos sintomas ou do fluxo menstrual. Exemplos: piroxicam (4Omg a cada 24 horas), ácido mefenâmico (500 mg, 8/8 horas/dia) e outros.

Contraceptivos Hormonais Combinados

Indicados principalmente para as pacientes que desejam fazer contracepção e/ou quando houver intolerância ou insucesso com o uso dos antiinflamatórios não hormonais. Estas substâncias atuam inibindo a ovulação e consequentemente reduzindo os níveis das prostaglandinas.

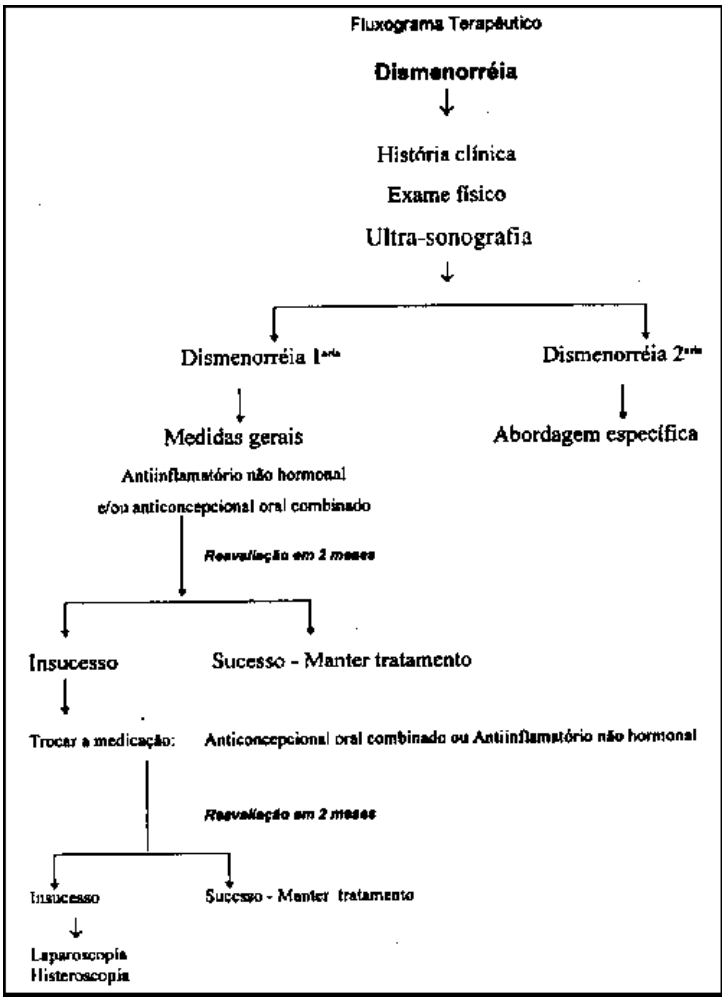
Efeitos Colaterais

Os antiinflamatórios não hormonais podem acarretar reações alérgicas e intolerância gastrintestinal. Os contraceptivos poderão ocasionar mastalgia e retenção hidrossalina.

Drogas Comumente Utilizadas

- Ácido mefenâmico (Ponstan)
- Cetoprofeno (Profenid)
- Diclofenaco sódio (Voltaren)

- Diclofenaco potássio (Cataflan)
- Fentiazaco (Donorest)
- Flufenamatos (Arlef)
- Ibuprofen (Motrim)
- Indometacina (Indocid)
- Naproxen (Flanax)
- Nimesulide (Scaflan, Nisulid)
- Piroxicam (Feldene, Piroxicam)



Esquema 5.

SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL

SINONÍMIA

Tensão pré-menstrual.

CONCEITO

Conjunto de sintomas e sinais físicos, psicológicos e/ou comportamentais que surgem durante a fase lútea, atenuando ou desaparecendo durante o período menstrual e com intensidade tal que interferem na vida da mulher.

Esta síndrome tem como características fundamentais a relação temporal com a menstruação e o caráter repetitivo.

INCIDÊNCIA

Trata-se de queixa comum ocorrendo em grande. número de mulheres. Com base em critérios rigorosos, apenas cerca de 5% devem ser caracterizadas como portadoras de síndrome pré-menstrual

CLASSIFICAÇÃO

- Alterações relacionadas ao metabolismo hidrossalino.
- Alterações relacionadas ao sistema nervoso central.
- Sintomas álgicos.
- Modificações endócrinas.

ETIOPATOGENIA

Várias têm sido as etiologias propostas para explicar a ocorrência da síndrome em questão. Citam-se: fatores hormonais (estrogênios, progesterona, PRL e androgênios), modificações hidroeletrolíticas (aldosterona, renina-angiotensina), deficiências de vitaminas, alterações dos neurotransmissores centrais e enzimas periféricas.

DIAGNÓSTICO

É fundamentalmente clínico, baseando-se na anamnese e exame físico geral e exame ginecológico. E

importante salientar que para caracterizar a síndrome pré-menstrual o quadro deve apresentar caráter de repetição por mais de três ciclos consecutivos.

Os principais sintomas e sinais físicos são: edema, ingurgitamento mamário, mastalgia, ganho de peso, distensão abdominal, cefaléia, fadiga, acne, alterações do hábito intestinal, dor nos membros inferiores, cólicas abdominais.

Os sintomas e sinais psicológicos são: irritabilidade, choro fácil, agressividade, ansiedade, depressão, insônia, dificuldades de concentração, alterações da libido, aumento do apetite, predileção por comidas doces ou salgadas, oscilação do humor, letargia, depreciação da auto-imagem, perda do autocontrole, confusão.

No exame físico o principal objetivo é o diagnóstico ou a exclusão de doenças orgânicas que possam determinar manifestações semelhantes à da tensão pré-menstrual.

EXAMES COMPLEMENTARES

Na síndrome pré menstrual exames laboratoriais são indicados para o diagnóstico diferencial de pacientes com suspeita de apresentarem patologias associadas e os exames são indicados de acordo com o provável diagnóstico clínico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Distúrbios psicológicos e psiquiátricos.
- Iatrogenia.
- Distúrbios neurológicos.
- Distúrbios endócrinos. Doenças da mama.
- Doenças ginecológicas. Distúrbios gastrintestinais.
- Fadiga crônica.

TRATAMENTO

Por ser moléstia de etiopatogenia ainda desconhecida, torna-se evidentemente difícil o tratamento específico. Assim, pode-se dividi-lo em medidas gerais e tratamento medicamentoso.

Medidas Gerais

O tratamento inicial consiste em tranqüilizar, discutir e orientar a mulher sobre a síndrome em questão. Recomenda-se a prática de esportes, redução da ingestão de sal, açúcar refinado e gordura animal.

Tratamento Medicamentoso

Deve ser realizado no período sintomatológico, e usar cada droga de acordo com a predominância das manifestações clínicas.

Antiinflamatório Não Hormonal

Piroxicam (20 a 40 mg em dose única a cada 24 horas), naproxen sódico (250 mg, 8/8 horas).

Hormônios

Os contraceptivos hormonais orais combinados oferecem resultados satisfatórios. A progesterona está indicada quando comprovar sua deficiência. Entre os progestogênios, os mais utilizados são: medroxiprogesterona (10mg/dia, nos últimos dez dias do ciclo), noretindrone (10mg/dia, na fase lútea). Quando houver hiperprolactinemia: bromoergocriptina (2,5mg/dia, nos últimos dez dias do ciclo) ou lisuride (0,2mg/dia, na fase lútea).

Vitaminas

Entre estas, a vitamina B6 na dose de 100 a 600mg/dia, mostra-se efetiva nas diferentes formas de tensão pré-menstrual. A vitamina E na dose de 2OOmg'dia oferece bons resultados no controle da mastalgia e acne.

Diuréticos

A bendroflumetiazida na dose de 2,5mg/dia, durante a fase lútea ou a espironolactona 50 a 100mg/dia, também na fase lútea, costumam controlar satisfatoriamente as manifestações decorrentes da retenção hidrossalina.

Drogas Psicoativas

A flufenazina (1mg/dia na fase lútea), fluoxetine (20mg/dia) ou alprazolam (0,25mg 8/8 horas), permitem o controle das manifestações psíquicas e emocionais. Quando possível, solicitar a colaboração de profissional especializado.

Associação de Drogas

Quando as manifestações forem polimorfas pode-se associar as drogas acima referidas.

Efeitos Colaterais

O tratamento adequado da síndrome pré-menstrual, utilizando-se o menor número de drogas e em doses adequadas, praticamente não oferece efeitos colaterais. Contudo, para cada droga em uso deve-se ter em mente as possíveis reações adversas.

PROGNÓSTICO

A causa mais comum de falha terapêutica é o diagnóstico incorreto da síndrome pré-menstrual. Considerando o diagnóstico diferencial correto, cerca de 80% das pacientes com a síndrome em questão experimentam longo tempo de alívio sintomatológico com quaisquer dos tratamentos indicados. No entanto, muitos trabalhos ainda devem ser desenvolvidos, para o melhor conhecimento e controle desta síndrome.

ENDOMETRIOSE

CONCEITO

Endornetriose é doença caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Focos de endometriose podem estar presentes na cavidade peritoneal e mesmo em órgãos distantes como os pulmões. Pode ter repercussão importante na vida sexual e reprodutiva da mulher.

INCIDÊNCIA

Em mulheres assintomáticas a incidência é estimada entre 1 e 2%. Entre as inférteis está presente entre 15 e 25%, podendo alcançar até 70**%** em mulheres com dor pélvica crônica.

ETIOLOGIA

A mais aceita das teorias, a de Sampson, propõe que o fluxo retrógrado da menstruação, que ocorre normalmente nas maioria das mulheres, leva à colonização dos órgãos pélvicos pelas células endometriais. Entretanto, outros fatores, isoladamente ou combinados, parecem ser necessários para que a endometriose se estabeleça.

Entre esses fatores destacam-se: o endócrino, o imunológico, o genético e o iatrogênico.
da Do ponto de vista endócrino ressalta a dependência quase absoluta endometriose aos estrogênios. Apesar de diversos fatores imunológicos terem sido cogitados para explicar a etiologia da endometriose, o mecanismo exato da sua participação ainda é desconhecido. Do ponto de vista genético aponta-se uma maior incidência de endometriose em parentes de primeiro grau. Lesões pélvicas pós-cirúrgicas, banhadas por sangue menstrual, parecem-se prestar à colonização de implantes endometriais.

A teoria da disseminação hematogênica e/ou linfática visam explicar a origem da endometriose à distância. A teoria da metaplasia celômica procura explicar; principalmente, os raros casos de endometriose que se originam na ausência de refluxo endometrial em mulheres com agenesia *mulleriana* e em homens.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico se fundamenta na ocorrência dos seguintes sintomas:

- Dismenorréia, geralmente secundária e progressiva.
- Dor pélvica crônica.
- Dispareunia, predominantemente de profundidade.

- Dor aguda, especialmente nos casos de rotura de endometrioma.
- Infertilidade.
- Sintomas urinários e digestivos, sobretudo nos casos mais avançados. O tenesmo é um sintoma freqüentemente encontrado na endometriose avançada.
- No exame físico é importante pesquisar sinais sugestivos da doença: massas anexiais; nodularidade no fundo-de-saco de Douglas; fixação uterina; lesões visíveis em cicatrizes de episiotomia; cesariana e colo do útero.
- Nem sempre a intensidade dos sintomas correlaciona-se com a gravidade da doença.

Exames Complementares

- Ultra-sonografia pélvica, de preferência endovaginal, se possível, associada com *doppler,* útil especialmente nos casos de endometrioma.
- Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética - podem ser métodos úteis para o diagnóstico.
- Laparoscopia - além de permitir a visualização de lesões características ou sugestivas da endometriose, faculta a obtenção de material para posterior exame anatomopatológico e contribui para o tratamento. As lesões típicas de endometriose são de tonalidade escura nas cores vermelha, azul e marrom. As atípicas, de forma e coloração variadas, vão do branco nacarado ao vermelho vivo.

TRATAMENTO

Na escolha do tratamento deve-se levar em consideração a idade, o desejo de engravidar, a extensão da doença, a intensidade dos sinto-mas, a concorrência de outras doenças e a condição sócio-econômica das pacientes.

Tratamento Clínico

No tratamento clínico é essencial a indução da amenorréia, através do uso das seguintes alternativas:

- Anticoncepcional hormonal oral combinado contínuo.
- Acetato de medroxiprogesterona injetável - 500mg de 6 em 6 meses, 150mg de três em três meses ou 50 a 100mg de 20 em 20 dias. A dose inicial ideal deve ser um pouco mais elevada do que a dose de manutenção.
- Acetato de medroxiprogesterona oral - 10 a 30mg/dia.
- Gestrinona - comprimidos de 2,5mg administrados três vezes por semana pelo menos nos três primeiros meses. A dose pode ser reduzida para duas vezes por semana, posteriormente.
- Danazol - cápsulas de 100 mg administradas na dose de 400 a 800 mg/dia.

- Análogos do GnRH - administração por via nasal diária, injetável intramuscular ou subcutânea mensal em dose variável a depender do produto utilizado.

Efeitos Colaterais

Nos casos de medroxiprogesterona, danazol e gestrinona, observa-se, geralmente, substancial ganho de peso. A gestrinona e o danazol produzem, além disso, efeitos androgênicos que incluem seborréia, acne, abaixamento do timbre da voz, rouquidão, diminuição do volume das mamas e aumento da libido. Estes efeitos são reversíveis com a suspensão do tratamento.

Os análogos, por sua vez, provocam sintomatologia semelhante à da menopausa com a ocorrência de fogachos e outros sintomas vasomotores, sudorese, depressão, perda da libido, secura da vagina. Seu uso continuado ou repetido, além de seis meses, poderá provocar osteoporose. A fim de evitar alguns destes sintomas, pode-se administrar, simultaneamente aos análogos, progestogênios ou estrogênios em doses baixas.

Tratamento Cirúrgico

- Laparoscopia - através da laparoscopia pode-se cauterizar ou remover focos de endometriose, promover a exérese de endometriomas e a lise de aderências.
- A laparotomia é utilizada com a mesma finalidade da laparoscopia, quando esta última não pode ser realizada. A laparotomia é preferida nos casos em que a pelve é inacessível ao laparoscópio ou quando se visa cirurgias mais radicais, em caso de endometriose avançada.

O tratamento cirúrgico é consideravelmente facilitado quando precedido de redução das lesões, através do tratamento clínico. Do mesmo modo, a administração dos medicamentos antiestrogênicos na fase pós-operatória parece ser útil com a finalidade de evitar recidiva.
Sempre que possível uma nova laparoscopia deve ser feita ao final do tratamento *(second look).*

PROFILAXIA

Gravidez precoce, anticoncepcionais orais em uso contínuo, indução de amenorréia, são medidas profiláticas. Devem-se evitar as cirurgias pélvicas nos períodos pré-menstrual e menstrual.

PUBERDADE PRECOCE

SINONÍMIA

Puberdade precoce, precocidade sexual, puberdade precoce verdadeira, pseudopuberdade precoce.

CONCEITO

É a presença de caracteres sexuais secundários compatíveis com a puberdade em meninas antes dos oitos anos de idade, ou em meninos antes dos nove anos.
Em 95% das mulheres o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários ocorre entre 8,5 e 13 anos.

CLASSIFICAÇÃO (TABELA 3)

A puberdade precoce central ou verdadeira ou ainda precocidade isossexual completa é aquela resultante da ativação prematura do eixo GnRH hipotalâmico-gonadotrofinas hipofisárias-esteróides gonadais. Se o quadro de puberdade precoce ocorre por secreção de esteróides sexuais de origem gonadal ou adrenal, independente do estímulo do GnRH, denomina-se pseudopuberdade precoce ou precocidade isossexual incompleta: pacientes com secreção extra-hipofisária de gonadotrofinas também são enquadradas nesta situação. Finalmente, o termo precocidade contra-sexual ou heterossexual refere-se ao aumento na secreção de androgênios, nas meninas, levando a um quadro de virilização.

Quanto às formas isoladas de desenvolvimento puberal precoce, define-se telarca prematura como o desenvolvimento mamário antes dos oito anos, sem outras evidências de efeito estrogênico ou avanço na idade óssea e adrenarca ou pubarca prematura como o aparecimento de pêlos pubianos, axilares ou ambos, sem outros sinais de desenvolvimento puberal ou virilização.

Tabela 3
Classificação da Precocidade Sexual

Isossexual

Puberdade precoce verdadeira (ou completa)
- Constitucional: ativação prematura do gerador de pulsos GnRH.
- Doença orgânica do SNC: tumores, cistos aracnóide, hidrocefalia, infecções, traumatismos cerebral.
- Tratamento tardio de hiperplasia adrenal congênita ou exposição prévia a esteróides sexuais.

Pseudopuberdade precoce (ou incompleta) - independente de GnRH hipotalâmico
- Neoplasias ovarianas ou adrenais.
- Síndrome de McCune Albright.
- Hipotireoidismo.
- Uso de medicações contendo estrogênios.

Formas isoladas de desenvolvimento puberal
- Telarca prematura.
- Adrenarca prematura.

Heterossexual
- Neoplasias ovarianas ou adrenais virilizantes
- Hiperplasia adrenal congênita
- Iatrogênica: exposição a androgênios

ETIOLOGIA

A puberdade precoce isossexual pode ser dividida em três categorias, conforme descrito acima: puberdade precoce verdadeira, pseudopuberdade precoce e as formas isoladas de desenvolvimento puberal prematuro. Na Tabela 3 são citadas as etiologias mais freqüentes para cada categoria. Entre as causas tumorais do SNC, relacionadas com a puberdade precoce verdadeira, os hamartomas correspondem a 15% dos ca-505. Uma causa mais rara é a hiperplasia adrenal congênita, em que o tratamento só e iniciado mais tardiamente, entre 4-8 anos. Após o início da reposição com glicocorticóides, tais meninas podem desenvolver um quadro de puberdade precoce central. No que se refere à pseudopuberdade precoce, a síndrome de McCune Albright representa em torno de 5-6% dos casos e é constituída pela tríade: displasia fibrosa poliostótica, manchas *café au lait* e disfunção endócrina com puberdade precoce de estrogênios pelos ovários, de forma autônoma.

FISIOPATOLOGIA

Em todas as formas de precocidade sexual, o aumento na secreção de esteróides gonadais aumenta a velocidade de crescimento, o desenvolvimento somático e a taxa de maturação esquelética, levando ao fechamento prematuro das epífises ósseas e a baixa estatura na idade adulta.

Puberdade Precoce Central

É caracterizada por um desenvolvimento puberal prematuro normal. Assim, os eventos endócrinos são normais: desenvolvimento da função cíclica do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Na puberdade precoce constitucional ou idiopática nenhuma causa pode ser identificada e o diagnóstico é por exclusão. A idade de inicio, em cerca de 50% dos casos, ocorre aos 6-7 anos; em 25% dos casos, entre dois e seis anos e em

torno de 18% com idade inferior a dois anos.
Cerca de 10% das meninas com puberdade precoce central apresentam doença orgânica. Grande proporção de casos ocorre por tumores do SNC, incluindo hamartomas, gliomas, neurofibromas, astrocitomas. Outros distúrbios do SNC, que podem dar origem a puberdade precoce, são encefalite, meningite, traumatismo cerebral e abcesso cerebral.
É fundamental separar pacientes com patologia central orgânica daquelas com distúrbios idiopáticos. Em muitos casos, as primeiras apresentam sinais e sintomas neurológicos associados, às vezes ocorrendo antes da puberdade precoce.

Pseudopuberdade Precoce

Ocorre uma secreção autônoma de estrogênios (independente de GnRH), causada por um cisto ou tumor ovariano ou por uma neoplasia adrenal ou, ainda, pela exposição inadvertida a estrogênios exógenos. Os cistos foliculares são a causa mais comum de secreção de estrogênios na infância. Folículos antrais de mais de 8mm de diâmetro são relativamente comuns em meninas pré-púberes normais. Eles podem aparecer e regredir espontaneamente. Ocasionalmente, estes cistos podem produzir estrogênios, aumentar de volume ou ainda serem recorrentes e causar episódios transitórios de aparecimento de sinais de precocidade sexual. Os níveis de estrogênios variam, em geral, mantendo correlação com as alterações de volume do cisto, quando é realizada monitorização ultra-sonográfica. Na síndrome de McCune Albright, observa-se, geralmente, desenvolvimento mamário e sangramento vaginal em meninas com menos de dois ou três anos. Algumas têm ciclos regulares e rápido desenvolvimento puberal, enquanto outras têm sangramento intermitente, que pode não se repetir por meses ou anos. Nestes casos, o ritmo de crescimento e a maturação óssea podem ser normais e a puberdade ocorre na idade usual. Esta síndrome decorre, provavelmente, de defeitos nos mecanismos de regulação celular nos tecidos afetados, que passam a apresentar atividade autônoma.

Formas Isoladas de Desenvolvimento Puberal
A telarca precoce ocorre, provavelmente, por um aumento transitório na secreção de estradiol ou maior sensibilidade temporária do órgão terminal aos baixos níveis de estrogênios presentes antes da puberdade. É mais freqüente antes dos dois anos e raramente após os4 anos. A ultra-sonografia pode mostrar cistos maiores que 5mm, que desaparecem e reaparecem, geralmente em correlação com o volume uterino permanente pré-puberal. É autolimitada e de caráter benigno. A pubarca ou adernaria precoce ocorrem devido a um aumento prematuro na secreção de androgênios adrenais. É mais freqüente após os seis anos e corresponde a um distúrbio usualmente não progressivo, com desenvolvimento posterior dos caracteres sexuais secundários na idade normal da puberdade. Os níveis de DHEA-S, testosterona e androstenediona são comparáveis aos valores normais em crianças no estágio II de pêlos pubianos. Além disso, a idade óssea e a altura podem estar discretamente avançadas para a idade cronológica. As formas não clássicas da hiperplasia adrenal congênita podem estar associadas à adrenarca precoce, embora a prevalência desta associação não esteja ainda bem estabelecida.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O primeiro passo na avaliação diagnóstica é separar as pacientes com distúrbios benignos autolimitados, como a adrenarca ou telarca precoce, daqueles casos com doenças de maior risco. Por outro lado, a distinção entre os tipos de precocidade sexual é algumas vezes complexa, uma vez que os sinais precoces são semelhantes e o diagnóstico etiológico pode ser concluído apenas ao longo da evolução. Os

procedimentos diagnósticos podem também ser inconclusivos, tornando-se necessário aguardar ou utilizar procedimentos adicionais. Quando é possível afastar doenças mais graves, a observação é justificada e é improvável que ocorra aumento na morbidade ou que haja comprometimento no prognóstico.

A história pode revelar sintomas sugestivos de anormalidade perinatal ou trauma cerebral, infecções prévias, ingestão de ou exposição a estrogênios, ou história familiar positiva. O estabelecimento de uma curva de crescimento (incluindo, se possível, medidas anteriores obtidas com o pediatra) é fundamental para determinar a velocidade de crescimento. Os dados estatísticos devem ser plotados num gráfico de crescimento (Figura 3) e a velocidade de crescimento será calculada como no exemplo a seguir e tabelas 4 e 5. Como o crescimento é regido também por fatores sazonais, estimar em intervalos de oito meses a um ano e um mês.

V(velocidade) = espaço (quantos centímetros a criança cresceu no intervalo aferido) / tempo (datas das aferições, obtendo-se dados decimais da tabela)

em 21/01/83 - 87 cm tempo=0.0055
em 17/08/83 - 91.5 cm tempo=0.625

$$V = \frac{91.5 - 87}{0.625 - 0.0055} = \frac{4.5}{0.57} = \mathbf{7.9\ cm/ano}$$

(o valor obtido é comparado com o gráfico da VC, verificando-se o esperado para criança da mesma idade)

Outros aspectos do exame físico incluem: estadiamento do desenvolvimento puberal, de acordo com os estágios de Tanner, Figura 4; pesquisa de sinais de virilização e de eventuais lesões de pele tipo manchas *café-au-lait*; exame da genitália externa que dá indícios do trofismo, isto é, da presença de estrogênios. Além do mais esta condição estrogênica pode ser avaliada pela citologia a fresco, corada pelo azul de toluidina acético a 2 %. A citologia é método prático e direto para avaliação hormonal em crianças. Toma-se lâmina, sobre a qual coloca-se uma gota de solução salina a 0,9 % (soro fisiológico). Adiciona-se o corante e o material colhido da vagina. As células coram-se em azul e os núcleos ficam bem nítidos, o que permite avaliação direta do percentual de células parabasais, intermediárias e superficiais.

A pesquisa de massa abdominal ou anexial também deve ser lembrada, assim como a pesquisa de sinais e sintomas tireoidianos. O hipotireoidismo 'está usualmente associado com desenvolvimento puberal retardado mas, ocasionalmente, pode se apresentar como precocidade sexual, galactorréia e cistos ovarianos, secundários ao aumento na secreção de gonadotrofinas.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA COMPLEMENTAR

Os exames complementares incluem:

Dosagens Hormonais

- Gonadotrofinas e estradiol. Até quatro anos qualquer resultado pode corresponder apenas a maturidade do eixo.

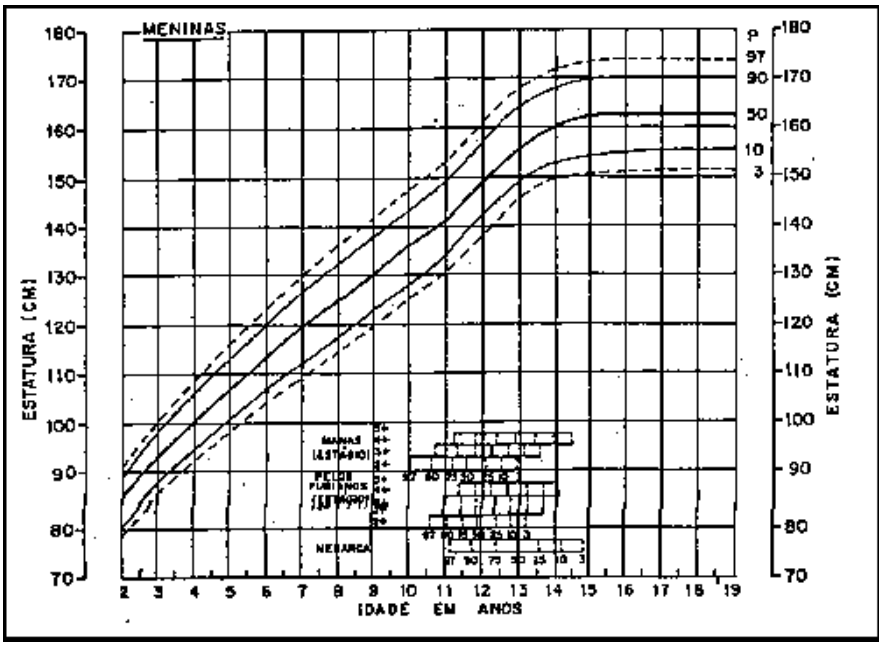


Figura 3.

- Dosagem de androgênios (testosterona e DHEA-S) e 170H-pro-gesterona: nos casos de pubarca precoce ou virilização, quando houver suspeita de hiperplasia adrenal congênita, forma não clássica.
- Hormônios tireoidianos: TSH, T3 e T4, além da dosagem de PRL elevada podem confirmar um quadro de hipotireoidismo.

Raios X de Mãos e Punhos

Para avaliação da idade óssea (critério de anormalidade: desvio da idade óssea superior a 10% da idade cronológica, em meses). O avanço na idade óssea indica ação de esteróides sexuais sobre o osso, mas não define se por uma puberdade precoce central ou incompleta. Casos de adrenarca precoce podem estar associados a discreto avanço na idade óssea. No hipotireoidismo pode-se encontrar retardo na idade óssea.

Tabela 4

Tabela decimal para cálculo de velocidade de crescimento

DIA	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ
1	0.000	0.085	0.162	0.247	0.329	0.414	0.496	0.581	0.666	0.748	0.833	0.915
2	0.003	0.088	0.164	0.249	0.332	0.416	0.499	0.584	0.669	0.751	0.836	0.918
3	0.005	0.090	0.167	0.252	0.334	0.419	0.501	0.586	0.671	0.753	0.838	0.921
4	0.008	0.093	0.170	0.255	0.337	0.422	0.504	0.589	0.674	0.756	0.841	0.923
5	0.011	0.096	0.173	0.258	0.340	0.425	0.507	0.592	0.677	0.759	0.844	0.926
6	0.014	0.099	0.175	0.260	0.342	0.427	0.510	0.595	0.679	0.762	0.847	0.929
7	0.016	0.101	0.178	0.263	0.345	0.430	0.512	0.597	0.682	0.764	0.849	0.932
8	0.019	0.104	0.181	0.266	0.348	0.433	0.515	0.600	0.685	0.767	0.852	0.934
9	0.022	0.107	0.184	0.268	0.351	0.436	0.518	0.603	0.688	0.770	0.855	0.937
10	0.025	0.110	0.186	0.271	0.353	0.438	0.521	0.605	0.690	0.773	0.858	0.940
11	0.027	0.112	0.189	0.274	0.356	0.441	0.523	0.608	0.693	0.775	0.860	0.942
12	0.030	0.115	0.192	0.277	0.359	0.444	0.526	0.611	0.696	0.778	0.863	0.945
13	0.033	0.118	0.195	0.279	0.362	0.447	0.529	0.614	0.699	0.781	0.866	0.948
14	0.036	0.121	0.197	0.282	0.364	0.449	0.532	0.618	0.701	0.784	0.868	0.951
15	0.038	0.123	0.200	0.285	0.367	0.452	0.534	0.619	0.704	0.786	0.871	0.953
16	0.041	0.126	0.203	0.288	0.370	0.455	0.537	0.622	0.707	0.789	0.874	0.956
17	0.044	0.129	0.205	0.290	0.373	0.458	0.540	0.625	0.710	0.792	0.877	0.959
18	0.047	0.132	0.208	0.293	0.375	0.460	0.542	0.627	0.712	0.795	0.879	0.962
19	0.049	0.134	0.211	0.296	0.378	0.463	0.545	0.630	0.715	0.797	0.882	0.964
20	0.052	0.137	0.214	0.299	0.381	0.466	0.548	0.633	0.718	0.800	0.885	0.967
21	0.055	0.140	0.216	0.301	0.384	0.468	0.551	0.636	0.721	0.803	0.888	0.970
22	0.058	0.142	0.219	0.304	0.386	0.471	0.553	0.638	0.723	0.805	0.890	0.973
23	0.060	0.145	0.222	0.307	0.389	0.474	0.556	0.641	0.726	0.808	0.893	0.975
24	0.063	0.148	0.225	0.310	0.392	0.477	0.559	0.644	0.729	0.811	0.896	0.978
25	0.066	0.151	0.227	0.312	0.395	0.479	0.562	0.647	0.731	0.814	0.899	0.981
26	0.068	0.153	0.230	0.315	0.397	0.482	0.564	0.649	0.734	0.816	0.901	0.984
27	0.071	0.156	0.233	0.318	0.400	0.485	0.567	0.652	0.737	0.819	0.904	0.986
28	0.074	0.159	0.236	0.321	0.403	0.488	0.570	0.655	0.740	0.822	0.907	0.989
29	0.077		0.238	0.323	0.405	0.490	0.575	0.658	0.742	0.825	0.910	0.992
30	0.079		0.241	0.326	0.408	0.493	0.578	0.660	0.745	0.827	0.912	0.995
31	0.082		0.244		0.411			0.663		0.830		0.997

Tabela 5

Valores para altura no canal de crescimento de percentil 50 e velocidade de crescimento em cm/ano para meninos e meninas com pico da velocidade de crescimento em tempo médio (13,5 e 11,5 anos) respectivamente

	MENINOS		MENINAS	
IDADE (anos)	ALTURA (cm)	VL. CRESC. (cm/ano)	ALTURA (cm)	VL. CRESC. (cm/ano)
2,0	87,0	8,3	86,0	8,6
3,0	95,3	7,4	94,6	7,6
4,0	102,7	6,8	102,2	6,8
5,0	109,5	6,4	109,0	6,4
6,0	115,9	6,0	115,4	6,1
7,0	121,9	5,8	121,5	5,9
8,0	127,7	5,4	127,4	5,7
9,0	133,1	5,2	133,1	5,8
10,0	138,3	5,1	138,9	6,7
11,0	143,4	5,3	145,6	8,3
12,0	148,7	6,8	153,9	5,9
13,0	155,5	9,5	159,8	3,0
14,0	165,0	6,5	162,8	0,9
15,0	171,5	3,3	163,7	0,1
16,0	174,8	1,5	163,8	
17,0	176,3	0,5		
18,0	176,8			

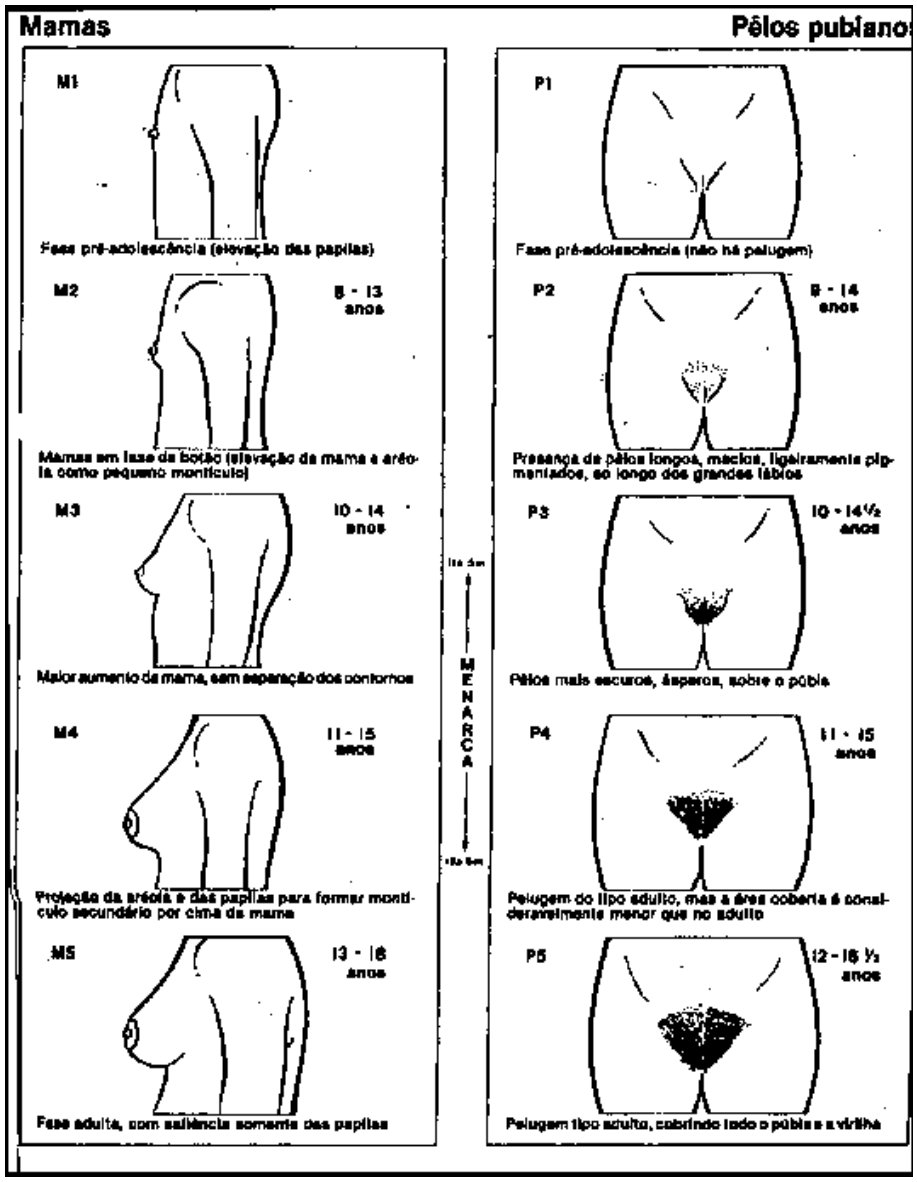


Figura 4- Desenvolvimento puberal feminino – critérios de Tanner.

Ultra-sonografia

Pélvica

Pode ser útil para excluir/confirmar tumores ou cistos, e para determinar os volumes uterinos e ovarianos como um parâmetro adicional de impregnação estrogênica. Na ecografia pélvica a medida do maior eixo uterino acima de 4cm é excelente marcador de puberdade. Na avaliação ovariana, o volume é menos importante do que a detecção de cisto, cujo diâmetro seja maior ou igual a 6mm.

Abdominal

Na suspeita de pseudopuberdade precoce com virilização ou não, pode revelar a presença de tumor supra-renal.

Teste do GnRH

A resposta pré-puberal (resposta do FSH superior ao do LH) fala contra puberdade precoce central. Entretanto, em alguns casos de puberdade precoce central idiopática, quando avaliados em fase inicial, a resposta ao teste do GnRH (resposta puberal) sugere fortemente a presença de puberdade central.

Tomografia Computadorizada/Ressonância Magnética

SNC

A confirmação do quadro de puberdade precoce central pressupõe a exclusão de causas orgânicas.

Abdominal

Na suspeita de etiologia supra-renal.

TRATAMENTO

O tratamento das várias formas de precocidade sexual está resumido na Tabela 6.

Tabela 6
Tratamento da Puberdade Precoce

Isossexual

Puberdade precoce verdadeira

- Constitucional: análogos GnRH ou progestogênios.
- Doença orgânica do SNC: cirurgia, radioterapia, análogos GnRH/progestogênios.
- Tratamento tardio de hiperplasia adrenal congênita: análogos GnRH progestogênios.

Pseudopuberdade precoce

- Neoplasias ovarianas ou adrenais: cirurgia.
- Síndrome de McCune Albright: testolactona/progestogênios.
- Hipotireoidismo: hormônios tireoidianos.
- Uso de medicações contendo estrogênios: suspende o uso.
- Formas isoladas de desenvolvimento puberal
- Observação.

Heterossexual

- Neoplasias ovarianas ou adrenais virilizantes: cirurgia.
- Hiperpíasia adrenal congênita: glicocorticóides.

Com relação à puberdade precoce central, que corresponde à situação mais prevalente em meninas, os objetivos do tratamento são:

- Detecção e tratamento de lesão expansiva no SNC.
- Interromper o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários prematuros até o início da puberdade em idade normal.
- Otimizar a altura final suprimir a velocidade acelerada de crescimento esquelético.
- Prevenir distúrbios emocionais, alívio da ansiedade dos pais, aconselhamento e educação sexual.
- Reduzir risco de abuso sexual e início prematuro de atividade sexual.

Estes objetivos devem ser considerados quando da seleção de uma paciente para tratamento e a definição do mesmo. Como já foi referido, excluídas as causas de risco vital, em alguns casos é melhor aguardar um período de observação de 6-12 meses antes de concluir pelo início do tratamento. Em outros casos, o tratamento poderá ser imediato. No caso de tratamento clínico, as opções são os análogos do GnRH ou os progestogênios como o acetato de medroxiprogesterona (MPA) ou acetato de ciproterona (CAP).

As indicações para o uso dos análogos GnRH são: resposta puberal do LH ao GnRH; avanço rápido em 6-12 meses dos caracteres sexuais secundários, velocidade de crescimento e idade óssea; menarca e início da ciclicidade menstrual em meninas com menos de sete anos. Podem ser utilizados um dos seguintes análogos do GnRH:

Goserelina	(Zoiadex depot), SC	3,6 mg/mês
Acetato de Leuprolide	(Lupron depot), IM	200-500 ug/kg/mês
Triptorelina	(Neo-decapeptyl), IM	3,75 mg/mês ou 60 ug/kg/mês

Uma das questões ainda não resolvidas diz respeito ao ganho na estatura final com o uso dos análogos do GnRH. Os estudos de seguimento usando as formulações *depot* são ainda muito limitados.

Os progestogênios tem ação antigonadotrófica menos potente, mas podem ser usados em alguns casos, na impossibilidade do uso dos análogos do GnRH. O MPA pode ser utilizado preferencialmente por via IM, 5**0** a 2OOmg a cada 2-4 semanas (4-15 mg/kg). O CPA, em casos selecionados, **é** administrado por via IM, 50 a 200 mg a cada 2-4 semanas (50-100 mg/dia, ininterrupto).

EFEITOS COLATERAIS E POSSÍVEIS COLIGAÇÕES DO TRATAMENTO

Os análogos do GnRH parecem ser seguros, com base nos dados atuais. Reações alérgicas locais podem exigir a interrupção do uso. As
preparações *depot* parecem estáveis e causam dor mínima à injeção. Não se tem ainda dados sobre a comprovação da fertilidade futura das usuárias. O MPA pode levar a aumento de peso e o CPA a efeitos tipo glicocorticóides, incluindo supressão de ACTH, em doses mais elevadas.

SEGUIMENTO

A avaliação clínica dos efeitos do tratamento inicial inclui a determinação do peso e altura e estadiamento do desenvolvimento puberal, além da velocidade de crescimento, 3-4 vezes ao ano. Recomenda-se também a avaliação da idade óssea uma vez ao ano. A dosagem do estradiol e a US pélvica para avaliação dos volumes uterino e ovariano bem como presença de cistos devem ser realizadas a cada 3-6 meses. O teste do GnRH pode ser realizado a cada ano.

PROGNÓSTICO

É bom, nos casos de puberdade GnRH - dependente, idiopática. A criança, precoce no desenvolvimento, amparada no ambiente familiar e convívio social, embora tendendo à baixa estatura, não apresentará seqüelas em sua capacidade reprodutiva.

Nos casos de etiologia tumoral, o prognóstico se relaciona à lesão primária neoplásica ou não, se ressecada ou não.

O hipotireoidismo tratado leva ao desenvolvimento normal. As alterações supra-renais respondem bem à terapia com corticóides, mas permanece tendência a estatura final baixa.

INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

INTRODUÇÃO

A anovulação crônica é estado caracterizado por ausência da postura ovular devida à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

ASPECTOS CLÍNICOS

1. Portadoras de níveis estrogênicos periféricos, capazes de proliferar o endométrio

Caracterizam-se por:

- Ciclos irregulares, raramente regulares.
- Obesidade ou tendência a maior ganho ponderal, associados ou não a hirsutismo.
- Teste do progestogênio positivo (naquelas com amenorréia). O teste é realizado com a medroxiprogesterona 10 mg/dia, de cinco a dez dias.
- FSH normal e PRL normal.

Estas são as situações clínicas mais freqüentes, cujo diagnóstico pode ainda ser referendado por:

- Ausência de crescimento folicular na ecografia seriada.
- Biópsia de endométrio realizada na segunda metade do ciclo (nas portadoras de ciclos menstruais regulares) indicando en-d9métrio proliferativo persistente.
- Dosagem de progesterona realizada na metade da segunda fase em portadoras de ciclos regulares, com níveis incompatíveis com ovulação.

2. Portadoras de níveis estrogênicos incapazes de produzir proliferação endometrial

Caracterizam-se por:

- Amenorréia, raramente oligomenorréia.
- Teste da progesterona negativo.

- FSH normal ou baixo e PRL normal.

3. Portadoras de níveis estrogênicos variáveis, podendo ou não proliferar endométrio

Caracterizam-se por:

- Ciclos regulares, irregulares ou mesmo amenorréia.
- Em 1/3 das vezes apresentam galactorréia. FSH normal e PRL elevada (ver capítulo de hiperprolactinemia).

4. Portadoras de níveis estrogênicos baixos, refletidos por falência ovariana

Caracterizam-se por:

- Teste de progesterona negativo.
- FSH elevado.

EXAMES COMPLEMENTARES

Curva de Temperatura Basal
Baseia-se na elevação da temperatura no meio do ciclo e que se mantém a seguir pelo efeito termogênico da progesterona. Pode induzir a erros diagnósticos.

Avaliação Seriada do Muco Cervical
Aumento da quantidade e filância e cristalização na primeira fase, pelo estímulo estrogênico, com pico pré-ovulatório. A ascensão da progesterona na segunda fase determina alterações das características físicas: torna-se viscoso e opalescente, com perda da cristalização.

Dosagem de Progesterona Sérica
Habitualmente realizada na segunda metade da segunda fase do ciclo.

Biópsia de Endométrio
No meio da segunda fase do ciclo. Indica ovulação a presença de endométrio secretor.

Ecografia Transvaginal Seriada
Iniciando-se no oitavo/décimo dia do ciclo.

DROGAS UTILIZADAS

Citrato de Clomifeno (CC)
Agente não esteróide, ativo por via oral.

- Mecanismo de ação

  Ação primária a nível hipotalâmico, com conseqüente aumento da secreção hipofisária de FSH e LH, seguida decrescimento folicular. Seus efeitos antiestrogênicos podem influenciar negativamente o endométrio e muco cervical. A vida média é de aproximadamente cinco dias e não raro pode haver níveis residuais até pouco além da metade do ciclo.

- Disponível em comprimidos de 50 mg. Nome comercial: Clomid e Serofene.
- Os efeitos colaterais incluem: fogachos, distensão abdominal, mal-estar, mastalgia, náuseas e vômitos, sintomas visuais, cefaléias e alopécia.
- A síndrome de hiperestímulo ovariano é rara e tem pequena expressão clínica.
- Contra-indicações: cistos ovarianos preexistentes ou residuais de tratamentos anteriores; doenças hepáticas; tumor hipofisário; disfunção tireoidiana e supra-renal não controladas; o aparecimento de alterações visuais indica interrupção do tratamento.

Gonadotrofinas

Hormônios Gonadotróficos da Mulher Menopausada:
hMG
Extrato purificado obtido de urina de mulheres em menopausa; contém 75 ou 150 UI de FSH e o mesmo de LH por ampola. As menotropinas são inativas por via oral, devendo ser utilizadas por via intramuscular.

- Mecanismo de ação: o FSH promove o estímulo para recrutamento folicular e crescimento enquanto o LH é necessário para a esteroidogênese plena.

As preparações de hMG mais utilizadas são:

Humegon ou Pergonal -500 e 1.000 (contendo respectivamente 75 e 150 UI). As medicações devem ser conservadas em geladeira. Administração intramuscular, preferentemente na região glútea.

FSH Puro
A preparação encontrada é o Metrodin, que contém 75 UI de FSH. Deve ser igualmente conservado em geladeira e administrado por via intramuscular. Deve sair do mercado em 1996.

FSH Ultrapurificado
A preparação encontrada é o Metrodin HP - 75 e 150 UI *(high-purifled).* Não contém outras proteínas,

encontradas nas demais preparações, o que permite a utilização por via subcutânea sem o risco da indução de formação de anticorpos.

FSH Recombinante Humano
Previsão para o mercado brasileiro no final de 1996. Obtido a partir de células ovarianas de hamsters chineses. Tem virtualmente a mesma bioatividade de seus similares.

FSH CTP (Carboxyl-terminal-portion)

Obtido através de engenharia genética, promove o aumento da vida média do FSH, permitindo administração com maiores intervalos. Droga em fase experimental.

Gonadotrofina coriônica (hCG)
De estrutura similar ao LH, promove a rotura folicular em ciclos previamente induzidos.

- As preparações encontradas no mercado são de 500*,* 1.000**,** 2.000, 5.000 e 10.000 UI.
- Nomes comerciais: Profasi ou Pregnyl.
- Recentemente foi lançado o Profasi HP, com as mesmas indicações.

GnRH (Hormônio Liberador de Gonadotrofinas)

É decapeptídeo, inativo por via oral, que pode ser administrado por via endovenosa ou subcutânea, através de mini-bomba de infusão. Promove pulsatilidade com intervalos de 60 a 120 minutos, imitando a função hipotalâmica.

Constitui prática muito especializada.

CONDUTA

Grupo 1

Citrato de Clomifeno (CC): 50 mg/dia - cinco dias, iniciando no segundo ou quinto dia do ciclo. A dose pode ser aumentada para até 150mg/dia, na falha da indução. Doses maiores podem causar efeitos indesejáveis no endométrio e muco cervical.

Nos casos resistentes recomenda-se a associação do CC com corticóides que inibem a produção androgênica ovariana ou supra-renal. A dose preconizada é de 0,5 mg/dia de dexametasona ou 5mg/dia de prednisona, durante a fase folicular ou mesmo durante todo o ciclo.

- Eficácia: o CC induz ovulação em 50 a 80% das pacientes, com taxas de gravidez de 25 a 45%. A taxa de abortamentos espontâneos é mais alta do que nos ciclos naturais, a incidência de gravidez

múltipla é de 5 a 8% e a incidência de malformações fetais não difere daquela resultante dos ciclos espontâneos.

- Controle: o tratamento deve ser monitorizado com ecografia transvaginal seriada. Havendo ovulação, manter as doses por pelo menos seis ciclos.

Grupo 2

hMG ou FSP puro - podem ser prescritos em regimes de doses fixas ou variáveis, na dependência da resposta. Utiliza-se duas ampolas (de Pergonal 500 ou de Metrodin HP 75 ou de Humegon)/dia, em mulheres que não ciciam.

Esta dose é diminuída para uma ampola/dia naquelas que ciciam.

O tratamento deve ser iniciado entre o terceiro e o sexto dia, nas mulheres que ciciam. Nas amenorréicas, excluída gravidez, começar em qualquer dia.

A monitorização do ciclo deve basear-se em ecografia transvaginal associada, se possível, a dosagens de estradiol. Recomenda-se iniciar a monitorização após o sexto dia de emprego da medicação.

As doses são ajustadas de acordo com a resposta de cada paciente, que varia de pessoa para pessoa e de ciclo para ciclo, o que torna imperativo o uso da monitorização em todos os ciclos.

A identificação de crescimento folicular múltiplo (mais de quatro folículos acima de 14mm) indica redução da dose ou mesmo interrupção da medicação, nesse grupo.

A taxa de ovulação com gonadotrofinas atinge até 90%, com 45 a 70% de gravidez. As gravidezes múltiplas variam de 11 a 40%. A taxa de cancelamento nesses casos, devido a crescimento folicular inadequado, é até de 17%. O hiperestímulo ovariano acontece em 1 a 4% dos casos, mais freqüente nas portadoras de ovários policísticos.

Critérios para uso do hCG: presença de folículo dominante cujo maior diâmetro seja maior ou igual a l8mm, com endométrio de pelo menos 6mm. Na hipótese do crescimento folicular múltiplo acima descri-to, não utilizar o hCG.

Utilizar entre 5.000 a 10.000 UI. A rotura acorrerá entre 34-36 horas, o que serve para orientar a relação sexual.

Grupo 3
Ver capítulo de hiperprolactinemia.

Grupo 4

Estas pacientes necessitam de processo de reprodução assistida, com doação de oócitos, quando do desejo de engravidar.

SUGESTÕES ESPECIAIS

Dentro dos esquemas mais usuais de indução da ovulação, sem considerar os casos de fertilização assistida, os análogos do GnRH podem ser utilizados:

- Naquelas pacientes do grupo 1 com resposta insatisfatória em esquemas anteriores.
- Nas portadoras de infertilidade sem causa aparente, que apresentam a formação de cistos (maiores de 6cm), que se associam freqüentemente à disfunção lútea.

Os análogos do GnRH podem ser utilizados, por exemplo, por via subcutânea, em doses de 1 mg/dia (0,2m1), desde o dia 15 do ciclo anterior, até o primeiro dia de sangramento. A partir daí, a dose é reduzida para a metade e se associam gonadotrofinas como no grupo 2.

SÍNDROME DE HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA (SHO)

CONCEITO

A síndrome desenvolve-se na fase pós-ovulatória de um ciclo induzido.

Compreende uma série de complicações potencialmente graves, caracterizadas por formação de múltiplos cistos ovarianos, associada ao aumento da permeabilidade capilar, que traz como conseqüência formação de ascite e hidrotórax, distúrbio hidroeletrolítico, hemoconcentração, distensão abdominal, náuseas, vômitos e diarréia. Nos casos mais severos sobrevem a hipovolemia, oligúria e fenômenos tromboembólicos.

CLASSIFICAÇÃO

Forma Leve

Grau 1
Distensão abdominal e desconforto.

Grau 2
Os achados de grau 1 associados a náuseas, vômitos ou diarréia, tamanho ovariano entre 5 a 12 cm.

Forma Moderada

Grau 3
Os achados do grau 2 associados a ascite evidenciada por ultra-sonografia.

Forma Grave

Grau 4
Achados do grau 3 associados a evidência clínica de ascite ou hidrotórax ou comprometimento respiratório.

Forma Grave

Grau 5

Achados acima associados a hipovolemia, hemoconcentração, anormalidades de coagulação ou diminuição de perfusão e função renal.

INCIDÊNCIA

É rara em usuárias do citrato de clomifeno (CC) (de 2,5 a 5,9%), tendo maior incidência nas portadoras de ovários policísticos. É comumente encontrada quando do emprego de gonadotrofinas, associadas ou não com o emprego dos análogos com a finalidade de induzir ou provocar poliovulação nos programas de fertilização assistida.

- 8 a 23% na hiperestimulação leve.
- 0,005 a 7% na hiperestimulação moderada.
- 0,008% a 10% na hiperestimulação grave.

FISIOPATOLOGIA

Pacientes que estão em uso de indutores de ovulação, principalmente as que usam gonadotrofinas (hMG ou similares), podem ter uma resposta exagerada de crescimento folicular. A administração de gonadotrofina coriônica (hCG) nessas pacientes pode desencadear a síndrome, embora a mesma possa ocorrer raramente apenas com a hCG endógena. Até 1995, o mecanismo básico proposto seria: hiperfunção das células granulosas luteinizadas, com conseqüente descarga sangüínea exagerada de estradiol e de componentes do sistema renina angiotensina (SRA). Até essa época, admitia-se que esses dois componentes pudessem ocasionar dilatação vascular anormal. Entretanto, com a aparente comprovação de que o fator de permeabilidade vascular é o principal agente causal dessa síndrome, poderemos ter a esperança de eficientes agentes terapêuticos no futuro.

FATORES DE RISCO

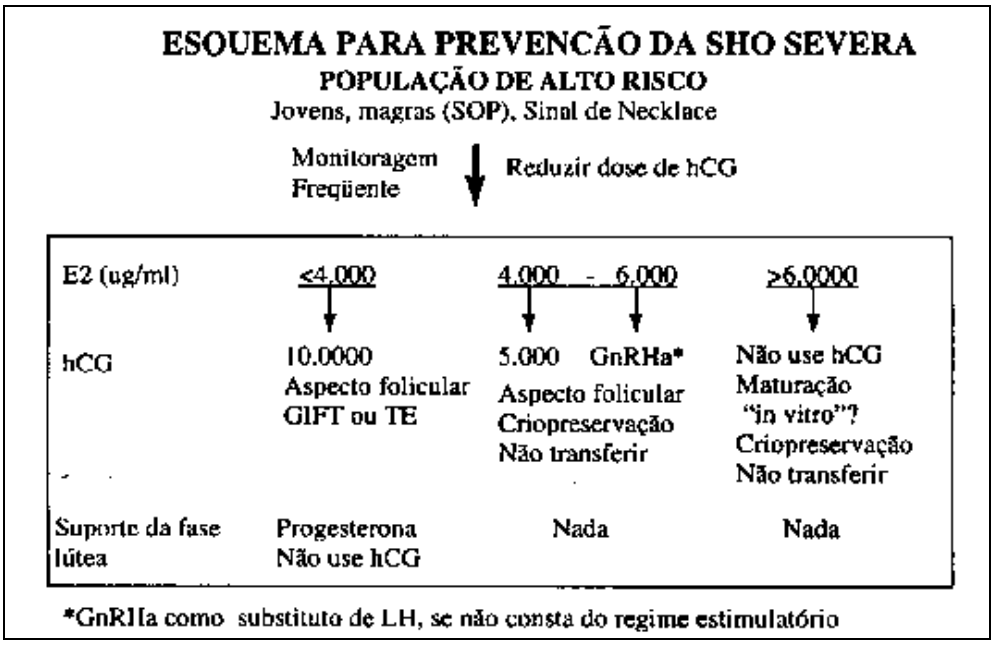
- SOP (mais freqüente em pacientes com síndrome dos ovários policísticos).
- $E_2 \geq 4.000$ pg/ml e múltiplos folículos imaturos e intermediários.
- Uso de hCG.
- Ocorrência de gravidez no ciclo estimulado.

PREVENÇÃO (ESQUEMA 6)

Indução com Hormônio Folículo Estimulante (FSH)
Puro em Baixas Doses
para Hiper-respondedoras Prévias

Indução nas quais houve Resposta Excessiva

- Não prescrever hCG (cancelar o ciclo).
- Prescrever GnRH-a para substituir hCG, quando não houve prévio bloqueio hipofisário com o mesmo.



Esquema 6.

Prescrever hCG com as Seguintes Alternativas

- Coleta dos oócitos e criopreservação de todos os embriões.
- Usar albumina endovenosa, dose total de 40g no dia da coleta e transferir embriões (dois a três). Congelar os restantes. Esse esquema apenas diminui a chance de SHO - repetir albumina conforme hematócrito.
- Não administrar hCG, até que o nível de estradiol caia abaixo de 3.000 pg/ml. Essa medida diminui o índice de SHO.

NOTA - Ressaltamos que o emprego da albumina ainda merece um estudo controlado sobre a sua eficácia.

- Suspender hCG também se E_2 > 4.000 pg/ml. Outras medidas que devem ser tomadas são: evitar concepção no ciclo suspenso e não usar hCG na manutenção da fase lútea.

TRATAMENTO

Os sintomas da SHO são vistos do **30** ao 130 dia após a administração do hCG e, na ausência de gravidez, tende a se resolver espontaneamente dentro de 7 a 14 dias, embora a redução do volume ovariano leve mais tempo para voltar ao normal. A não redução dos ovários em quatro semanas deve levar os ginecologistas a pensar em associação de doença tumoral ovariana, especialmente quando houver componente sólido no aumento volumétrico do órgão.

Como medidas gerais no tratamento da SHO destacamos:

Prevenir a torção dos ovários, evitando-se os exames físicos pélvicos e abdominais e as atividades físicas que potencialmente promovam a rotação da gônada em torno do seu próprio eixo. Intervenção cirúrgica deve ser indicada na presença da torção do anexo ou na presença de hemoperitônio. Anexectomia deve ser considerada em casos especiais.

As formas leves podem ser controladas ambulatorialmente, tendo sempre o cuidado de diagnosticar a gravidez através de ensaios sensíveis para β-hCG e a realização de ecografias seriadas para estimar as medidas dos ovários, bem como evidenciar a formação de ascite. A paciente também deve ser instruída a se pesar duas vezes ao dia e a se manter em repouso.

- Como critério de hospitalização (Esquema 7):
    - Dor abdominal grave.
    - Hemorragia intraperitoneal. Torção anexial.
    - Peritonite.
    - Comprometimento da função respiratória.
    - Ganho rápido de peso/aumento da ascite.
    - Hemoconcentração grave.
    - Distúrbios hidroeletrolíticos.
    - Comprometimento da função renal.
    - Evidencia clínica de derrames pleurais e pericárdio.
    - Episódios de síncope.

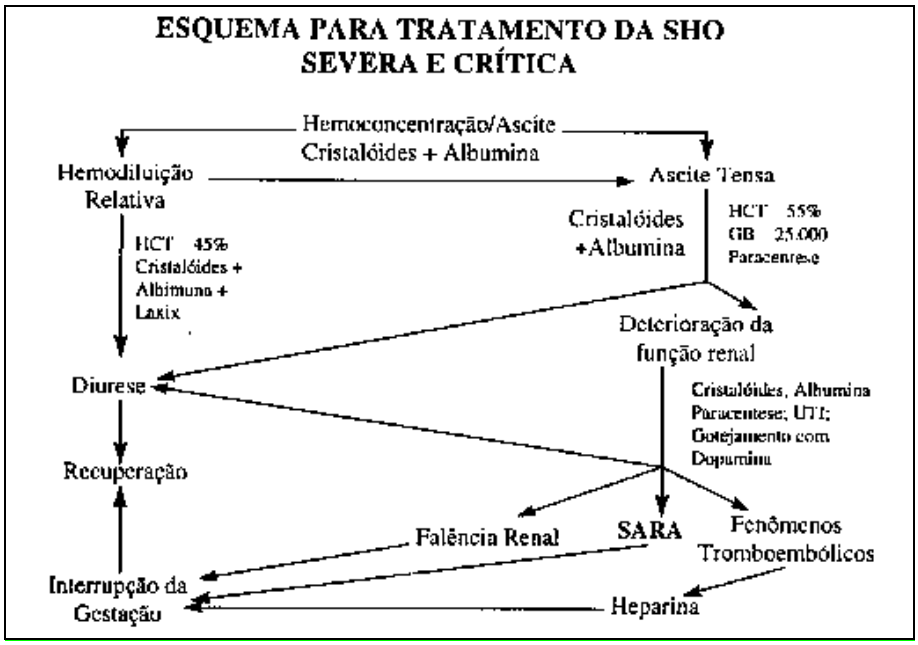
- Medidas preconizadas na internação:
    - Avaliação laboratorial na admissão:
        - Hemograma.
        - Hemossedimentação.
        - Eletrólitos sangüíneos.
        - Uréia e creatinina.
        - Testes de função hepática.
        - Proteínas totais e albumina sérica.
        - Coagulograma.
        - β-hCG.

- Correção do distúrbio hidroeletrolítico através:

- Avaliação da pressão venosa central nos casos graves.
- Administração criteriosa de soluções salinas com Ringer lactato.
- Administração de expansores plasmáticos, albumina ou dextran.
- Emprego de resina de troca de cátions.
- Oxigenioterapia e toracocentese quando houver diminuição relevante da função respiratória.
- A paracentese pode ser utilizada quando há síndrome de angústia respiratória do adulto.

- Evitar o uso de:

  - Diurético, porque agrava a hemoconcentração, nos casos
  - de hipovolemia. Entretanto, após a correção da mesma, poderá ser utilizado.
  - Bloqueadores da síntese de prostaglandinas porque pioram a função renal.
  -



Esquema 7

A SHO constitui uma situação em que a prevenção ainda é a melhor conduta.

SIGLAS E ABREVIATURAS

A = Androstenediona
DHEA = Deidroepiandrosterona
DHEA-S = Sulfato de deidroepiandrosterona
E_1 = Estrona
E_2= 17β Estradiol
E_3 Estriol
Eixo HHO= Eixo hipotálamo-hipófise-ovariano
FSH = Hormônio folículo estimulante
GND = Gonadotrofinas
GnRH = Hormônio liberador de gonadotrofinas
GnRH.a = Agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas
GTT = Teste de tolerância a glicose
HAIR-AN = Síndrome de hiperandrogenismo, resistência a insulina *e acantosis nigricans*
IGF = Fator de crescimento insulina símile
IGFBP = Proteínas carreadoras dos fatores de crescimento insulina símile
LH = Hormônio luteinizante
mUI/ml = Miliunidades internacionais por mililitro
PRL = Prolactina
RMN = Ressonância magnética nuclear
SHBG ou **TeBG** = Proteína ligadora de esteróides sexuais
SOP = Síndrome dos ovários policísticos
T = Testosterona
TB = Temperatura basal
TC = Tomografia computadorizada
TSH = Hormônio estimulador de tireotrofina
17-OHP = 17-α hidroxiprogesterona

BULÁRIO

Observação: este bulário pode sofrer modificação em virtude de entrada ou saída de produtos no mercado.

Antiandrogênios

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Acetato de ciproterona	Androcur	cp 50mg	Shering
Espironolactona	Aldactone	cp 25mg cp 100mg	Biolab
Finasteride	Prostid	cp 5mg	Libbs

Anticoncepcionais Orais

Nome comercial	Estrogênio (mg)	Progestogênio (mg)	Tipo	Laboratório	Equivalente
Anacyclin	Mestranol 0,1	Linestrenol 1	Combinado 28 cp	biogalênica	----
Anfertil	EE 0,050	Norgestrei 0,500	Combinado 21 cp	wyeth	Primovlar
Ciclo21	EE	Levonorgestrei	Combinado 21 cp	União Química	----
Diane 35	EE 0,035	Ac. Ciproterona 2	Combinado 21 cp	Shering	----
Evanor	EE 0,050	Norgestrei 0,250	Combinado 21 cp	Wyeth	Neovlar
Gynera	EE 0,030	Gestodene 0,075	Combinado 21 cp	Shering	Minulet
Mercilon	EE 0,020	Desogestrei 0,150	Combinado 21 cp	Organon	----
Micronor	----	Noretistona 0,350	Microdose 35 cp	Cilag	----
Microdiol	EE 0,030	Desogestrei 0,150	Combinado 21 cp	Organon	----
Microvilar	EE 0,030	Norgestrei 0,150	Combinado 21 cp	Shering	Nordette
Minulet	EE 0,030	Gestodene 0,075	Combinado 21 cp	Wyeth	Gynera
Neovlar	EE 0,050	Nosgestrei 0,250	Combinado 21 cp	Shering	Evanor
Nordette	EE 0,030	Nogestrei 0,150	Combinado 21 cp	Wyeth	Microvlar
Nortrei	----	Levonorgestrei 0,030	Microdose 35 cp	Wyeth	----
Primoviar	EE 0,050	Norgestrei 0,500	Combinado 21 cp		----
Trinordiol	EE 0,030 0,040 0,030	Levonorgestrei 0,050 0,075 0,125	Trifásico 21 cp	Wyeth	Triquilar
Trinovum	EE 0,035 0,035 0,035	Noretisterona 0,050 0,075 0,125	Trifásico 21 cp	Cilag	----
Triquilar	EE 0,030 0,040 0,030	Levonorgestrei 0,050 0,075 0,125	Trifásico 21 cp	Shering	Trinordiol

Anticoncepcionais Injetáveis

Produto	Nome Comercial	Apresentação	Laboratório
Valerato estradiol + enantato norestistona	Mesigyna	amp VE 5mg + EN 50mg	Schering
Enantato estradiol + diidroprogesterona	Perlutan	amp EE 10mg + DIP 150mg	Boehringer
	Ciclovular	amp EE 10mg + DIP 150mg	União Química
	Unociclho	amp EE 10mg + DIP 150mg	BioChimico
Acetato medroxiprogesterona	Depoprevera	amp 50mg	Upjohn

Progestogênios

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Danazol	Ladogal	cp 200mg cp 100mg cp 50mg	Snofi Winthrop
Gestrinona	Dimetrose	cp 2,5mg	Sarsa
Acetato de Medroxiprogesterona	Provera	cp 10mg	Upjohn
	Farlutal	cp 2,5mg cp 5mg cp 10mg	Carlo Erba
	Cycrin	cp 2,5mg cp 5mg cp 10mg	Wyeth
	Depo provera	amp 50mg	Upjohn
	Farlutal AD	amp 500mg cp 500mg	Pharmacia
Alilestrenol	Orageston	cp 5mg	Organon
Levonorgestrel	Nortrei	cp 0,03mg	Wyeth
Noretindrona	Micronor	cp 0,35mg	Cilag
Noretisterona	Primolut-nor	cp 10mg	Schering
Acetado Nomegestrol	Lutenil	cp 5mg	Byk

Estrogênios

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Estrogênios conjugados	Premarin	cp 0,3mg cp 0,625mg cp 1,25mg cp 2,5mg amp 20mg	Wyeth
Estriol	Estrógenos conjugados Ovestrion	cp 0,625mg cp 1 mg cp 2mg	Sintofarma Organon
Diacetato 16αhidroxi-estrona	Homocervix	cp 100ug	Milet-Roux
Estradiol transdémico	Ginedisc	patch 25ug patch 50ug patch 100ug	Schering
	Estradem TTS	patch 25ug patch 50ug patch 100ug	Biogalênica
	Systen	patch 25ug patch 50ug patch 100ug	Cilag
Hexahidrobenzoato de estradiol	Benzoginoestril	amp 5mg/ml	Sarsa

Estrogênios/Progestogênios Combinados

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Etinilestradiol + Noretisterona	Primosiston oral	cp 0,01mg EE + NET 2mg	Schering
Metil estradiol + Nometrandona	Ginecoside drágeas	cp ME 0,3mg + Normentr 5 mg	Darrow
Butil acetato estradiol + Progesterona	Ginecoside injetável	amp BAE 3mg + P 50mg	Darrow
Valerato de estradiol + acetato ciproterona	Climene	cp combinado sequencial VE 2mg VE 2 mg + AC 1mg	Schering
Estrogênios conjugados + ac. Medroxiprogesterona	Premarin MPA 14/5	cp sequencial EEC 0,625mg EEC 0,625mg + AMP 5mg	Wyeth
	Premarin MPA 14/10	cp sequencial EEC 0,625mg	
	Premarin MPA 28/2,5	EEC 0,625mg + AMP 10mg	
	Premarin MPA 28/5	cp contínuo EEC 0,625mg + AMP 2,5mg cp contínuo EEC 0,625mg + 5mg	
Estradiol + Acetato Noretisterona	Estracomb TTS	cp combinado contínuo VE 2mg + AMP 10mg	Ciba
Valetato estradiol + acetato medroxiprogesterona	Dilena	cp VE 2mg + LNG 0,25mg cp VE 2mg + LNG 0,25mg	Organon
Valerato estradiol + levonorgestrel	Cicloprimogyna	amp VE 5mg + 170HP 250 mg	Schering
	Postoval		Wyeth
Valerato estradiol + caproato 17 hidroxiprogesterona	Gestadinona		Schering

Outros

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Tibolona	Livial	cp 2,5mg	Organon
Ésteres de estradiol e testosterona	Estandron P	amp	Organon
	Ablacton		
Estrogênio conjugado + clordiazepóxido	Menotensil	cp EC 0,4mg + Cid 5mg	Sintofarma

Indutores de Ovulação

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Citrato de Clomífeno	Clomid	cp 50 mg	IQC
	Serofene	cp 50 mg	Serono
FSH/LH	Humegon	75 UI/75 UI	Organon
	Pergonal 500	75 UI/75 UI	Serono
	Pergonal 1000	1150 UI/150 UI	Serono
FSH purificado	Metrodin HP 75	75 UI	Serono
	Metrodin HP 150	150 UI	Serono
Ciclofenil	Menopax	cp 200mg	Ache
Tamoxifeno	Novadex	cp 20mg	Wellcome Zeneca

Antiprolactinêmicos

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Bromocriptina	Parlodel	cp 2,5mg	Sandoz
	Parlodel SRO	cp 2,5mg cp 5mg	Sandoz
	Bagren	cp 2,5mg	Serono
Lisuride	Dopergin	cp 0,2mg	Schering

Análogos do GnRH

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Goserelina	Zoladex depot	3,6 mg ampola mensal	Zeneca
Acetato de Leuprolide	Lupron depot	3,75 mg	Abbott
	Lupron	5mg/ml SC	Abbott
Triptorelina	Neo-decapeptyl	3,75 mg ampola mensal	Ache
Buserelin	Suprefact	1,05 mg ampola mensal	Hoescht
	Suprefact	10 g spary nasal	Hoescht

Cremes Hormonais

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Promestriene	Colpotrofine	creme vaginal cápsula vaginal	Byk
Estrogênio Conjugado	Premarin	creme vaginal creme tópico	Wyeth
	Estrógenos conjugados	creme vaginal	Sanval
Estriol	Ovestrion	creme vaginal	Organon
Diacetato 16αhidroxi-estrona	Hormocervix	creme vaginal	Milet Roux