

## 1) Conceituar Amenorréia e suas classificações

- **Amenorréia** → é diagnosticada em 3 situações distintas:
  - Mulheres que ainda não menstruaram aos 14 anos de idade e que não apresentam evidência de desenvolvimento puberal;
  - Mulheres que não menstruaram até os 16 anos de idade, mesmo demonstrando outros sinais de puberdade;
  - Mulheres que já menstruaram, contudo que estão sem menstruar por período total equivalente a três ciclos prévios ou seis meses.
  - Em alguns casos, pode-se iniciar a investigação mesmo sem o indivíduo seguir esses critérios fielmente, por exemplo, em casos que a paciente ou seus responsáveis sintam-se incomodados pelo atraso da primeira menstruação.
- A classificação em **primária** (sem nunca ter menstruado) e **secundária** (já havia menstruado antes) pode induzir a erros no diagnóstico, portanto, devendo ser evitada.
- A prevalência de amenorreia varia entre 3 a 4% em populações na idade reprodutiva
- Em algumas situações, a amenorreia é considerada fisiológica: **antes da puberdade, durante a gravidez e lactação e após a menopausa!**
- A amenorreia pode ser fruto de:
  - Anomalias hormonais no ciclo menstrual, que rompem sua possível comunicação intrínseca;
    - Hipogonadismo (redução da função ovariana) → resulta de ausência de estimulação adequada pelas gonadotrofinas ou de insuficiência ovariana primária.
  - Anomalias anatômicas (endométrio, colo uterino, vagina e introito)

## 2) Descrever as principais causas de amenorreia

### Anatômicas

#### 1) Herdadas

- Causa frequente de amenorreia em **adolescentes**.
- A anatomia pélvica é anormal em aproximadamente 15% das mulheres com amenorreia primária.

a) Obstrução distal do trato genital → hímen imperfurado, septo vaginal transversal, atresia isolada de vagina

- **O volume de sangramento é normal, contudo, as vias para eliminação do sangue estão obstruídas ou ausentes!**
- Portanto, as pacientes apresentam todo o aspecto hormonal do ciclo normal, apresentando sintomas de TPM como sensibilidade nas mamas, desejos alimentares e mudanças no estado de humor (devido aos elevados níveis de progesterona circulantes)
- **O acúmulo de sangue menstrual causa dor abdominal cíclica.**
- A frequência de menstruação retrógrada pode gerar endometriose e complicações → dor crônica e infertilidade

b) Malformações Mullerianas

- **Embriologia** → ductos mullerianos dão origem à parte superior da vagina, colo, corpo uterino e tubas uterinas.
  - É possível encontrar diversos graus de agenesia nas estruturas do sistema reprodutor.

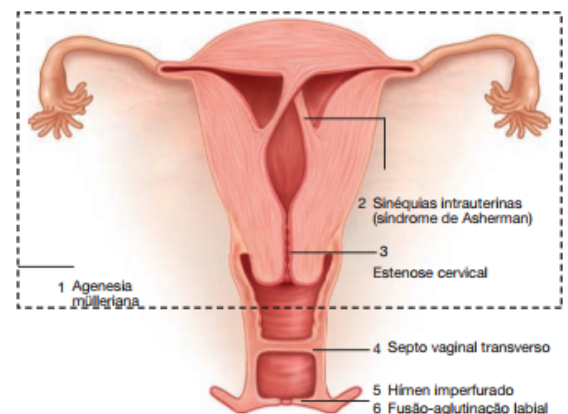


FIGURA 16-1 ilustração mostrando os defeitos anatômicos que podem causar amenorreia.

- O quadro de agenesia total (em que a paciente não apresenta nenhuma estrutura do sistema reprodutor feminino) pode ser confundido com a **síndrome da insensibilidade completa aos andrógenos (SAI)**, em que a paciente apresenta testículos funcionais, contudo, mutações no receptor de andrógenos impede a virilização e desenvolvimento de características secundárias masculinas (não apresentam pelos axilares e pubianos, além de terem testosterona em níveis masculinos)

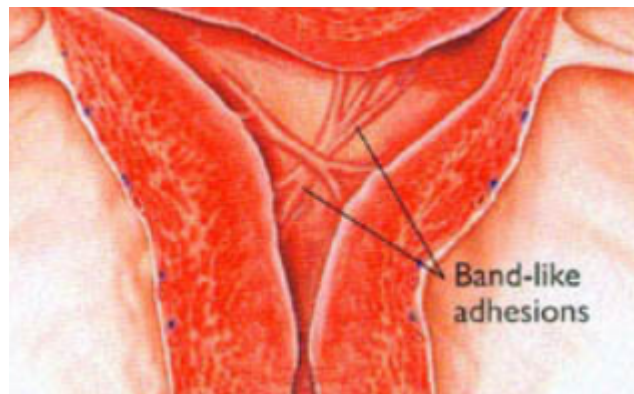
## 2) Adquiridas

### a) Estenose do colo uterino

- É o estreitamento (sem oclusão total) de diversos graus do orifício interno do colo uterino (é o mais acometido na maioria dos casos).
- Pode ser originada por excisão eletrocirúrgica, infecção e neoplasia.
- É assintomático em mulheres que não menstruam (a não ser que ocorra acúmulo de líquido anormal, como sangue, pus).
- **Sintomas** → amenorreia, sangramento anormal, dismenorreia e infertilidade
- **Diagnóstico** → geralmente é feito ao se tentar introduzir dilatador na cavidade uterina; caso a obstrução for total, palpa-se o útero aumentado e de consistência maciça.

### b) Sinéquias intrauterinas (Síndrome de Asherman)

- São conhecidas como **aderências intrauterinas**, ou, quando sintomáticas, **síndrome de Asherman**.
- Essas aderências possuem um aspecto fibrótico, possuindo características anatômicas variadas, podendo até chegar a obstruir o útero em sua plenitude, em que a parede anterior e posterior grudam entre si.
- A destruição da camada basal do endométrio impede com que ocorra o espessamento dessa camada em resposta ao aumento na concentração de esteroides na fase proliferativa do ciclo menstrual. A destruição da camada estimula um processo de cicatrização, de forma a gerar aderências entre as áreas lesadas do útero.
  - **Logo, é produzida por danos no endométrio, como curetagens vigorosas (“limpa endométrio” geralmente usado em aborto), cirurgias uterinas ou infecções oriundas do uso de dispositivo intrauterino.**
- As pacientes podem apresentar aborto recorrente por implantação anormal da placenta
- **Diagnóstico** → histeroscopia
- **Tratamento** → lise histeroscópica das aderências (é possível manter a fertilidade em casos mais leves)



## Distúrbios Endócrinos

### 1) Hipogonadismo hipergonadotrófico

- Redução ou ausência de função ovariana (hipogonadismo) associado ao aumento de LH e FSH no soro devido a ausência de feedback negativo (hipergonadotrófico). **É uma disfunção a nível ovariano!**
- **Processo também conhecido como menopausa precoce, ou insuficiência ovariana prematura**
- Perda de oócitos e das células de apoio circunvizinhas antes dos 40 anos de idade
- **Diagnóstico** → determinado por duas dosagens séricas de FSH acima de 40 mUI/mL, obtidas com intervalo de um mês.

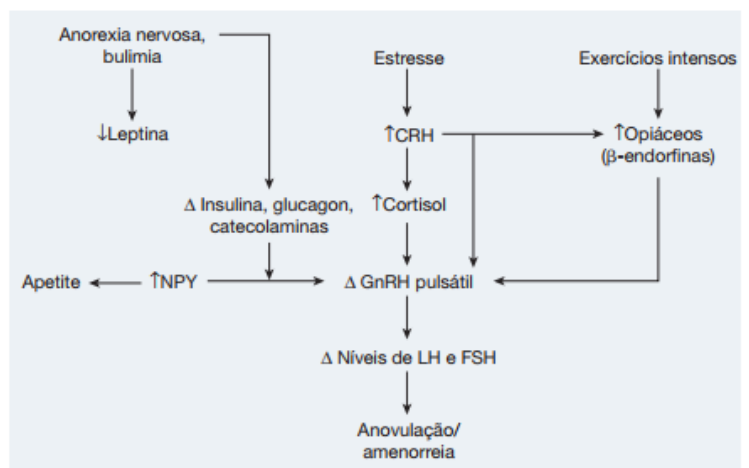
- Apresenta incidência de 1:1000 em mulheres com menos de 30 anos de idade e de 1:100 em mulheres com menos de 40 anos de idade
- **Etiologias**
  - **Defeitos cromossômicos:** Gera disgenesia gonadal, a causa mais frequente de IOP. Há uma atresia acelerada dos oócitos, sendo o ovário substituído por uma estria fibrosa, passando a ser denominado de **gônada em fita**. A deleção de material genético de um cromossomo X é responsável por 2/3 dos casos de disgenesia gonadal (geralmente possuem síndrome de Turner 46,X), sendo que o restante apresentam mosaïcismo cromossômico (45,X e 46,XX) ou cariótipo normal (“**disgenesia gonadal pura**”). Aproximadamente 90% das mulheres com esse problema sofrem de amenorreia, sendo que o restante possui uma vida reprodutiva extremamente curta. **Deve-se realizar uma análise genética em todos os casos de amenorreia associados à insuficiência ovariana prematura.** Caso haja mosaïcismo de cromossomo Y, é necessário remover a gônada, devido a elevada chance de conversão a malignidade.
  - **Defeitos genéticos específicos:** Mutações em um único gene podem acarretar em IOP. Entre as mais comuns, estão a do **gene CYP17**, que resulta em redução na produção de cortisol, androgênios e estrogênios. Esses pacientes irão apresentar características sexuais infantilizadas (ausência de mama, pelos e útero pequeno) e amenorreia primária (nunca foi secretado o estrogênio), além de, em alguns casos, terem a secreção de **ACTH** aumentada, o que estimula a secreção de mineralocorticoides e gera HA. Também já foram registradas mutações nos receptores de LH e FSH, o que acaba levando a uma resistência hormonal por parte do ovário.
  - **Anormalidades adquiridas:** Infecções, doenças autoimunes (responsáveis por cerca de 40% dos casos de IOP), tratamentos medicamentosos (retirada cirúrgica total dos ovários devido a cistos, endometriose, doença inflamatória pélvica, quimioterapia → retirada cirúrgica dos ovários do local de irradiação, aplicação de análogos do GnRH), toxinas (metais pesados, tabagismo, pesticidas...)...

## 2) Hipogonadismo hipogonadotrófico

- A anormalidade primária se encontra no eixo HHO, portanto, a redução na estimulação ovariana leva a perdas na foliculogênese ovariana.
- Geralmente as pacientes apresentam um nível sérico baixo de LH e FSH, sendo que, na síndrome de Kallmann (ausência total de estimulação hipotalâmica) esses níveis podem ser indetectáveis.
- Pode gerar os seguintes distúrbios: disfunção lútea, oligomenorreia e amenorreia.

### • Etiologias

- **Disfunção hereditária do hipotálamo:** Estão presentes principalmente em casos **idiopáticos**, sendo que, nesses, um subgrupo apresenta defeitos na capacidade olfativa (síndrome de Kallmann, herdada ligada ao cromossomo X → mutação do gene KAL1, que codifica a anosmina1, proteína essencial para a migração neuronal adequada do GnRH). Há o subdesenvolvimento mamário e de ciclos menstruais, pois a produção de hormônios permanece no epitélio olfativo, além da frequente associação dessa síndrome com anomalias na linha média da face (fenda palatina, epilepsia), sendo que



**FIGURA 16-7** Diagrama descrevendo um modelo simplificado para o desenvolvimento de amenorreia em mulheres com transtornos alimentares, níveis elevados de estresse ou exercícios rigorosos. CRH = hormônio liberador da corticotrofina; FSH = hormônio foliculo-estimulante; GnRH = hormônio liberador da gonadotrofina; LH = hormônio luteinizante; NPY = neuropeptídeo Y.

essa síndrome é distinguida do HHI pelo olfato.

- Disfunção adquirida do hipotálamo: São mais comuns do que as hereditárias, sendo suas causas agrupadas sob o nome **amenorreia hipotalâmica**, podendo ser interpretado como um mecanismo de prevenção da mãe para momentos inadequados para ter um bebê.
  - Transtornos Alimentares → anorexia e bulimia. Um dos mecanismos fisiopatológicos elaborados diz que a redução da produção de leptina (em casos de anorexia) pode estimular a produção de NPY, que altera a pulsatilidade do GnRH
  - Exercícios → é mais comum em mulheres cujo regime de exercício esteja associado á perda significativa de gordura, como balé, ginástica e corridas de longa distância. Nas mulheres que não param de menstruar, o seu ciclo é irregular, variando em intervalo e duração da menstruação, podendo ocorrer, inclusive, o retardo da puberdade em meninas que iniciam o treinamento antes da menarca (o IMC mínimo para menarca é de 19). Isso se deve ao aumento na produção de B-endorfinas, opiáceos que alteram a pulsatilidade do GnRH.
  - Estresse → período de provas, perda de um membro da família... Aumenta a liberação do hormônio liberador da corticotrofina (CRH), que aumenta a produção de cortisol na suprarrenal. O cortisol interrompe a função neuronal do GnRH, enquanto o CRH altera o padrão pulsátil de secreção do GnRH.
  - Pseudociese → caso em que a mulher “acredita estar grávida” e começa a desenvolver sintomas da gravidez, como amenorreia.
- Destruição anatômica → qualquer processo que destrua o hipotálamo acaba comprometendo a secreção de GnRH, e conseqüentemente levar ao desenvolvimento de hipogonadismo hipogonadotrófico e amenorreia. As alterações não necessariamente precisam alterar a anatomia da hipófise-hipotálamo, pois a atividade dos neurônios nessa região é modelada pelo restante do SN. Pode ser causada por tumores, trauma, infecções...

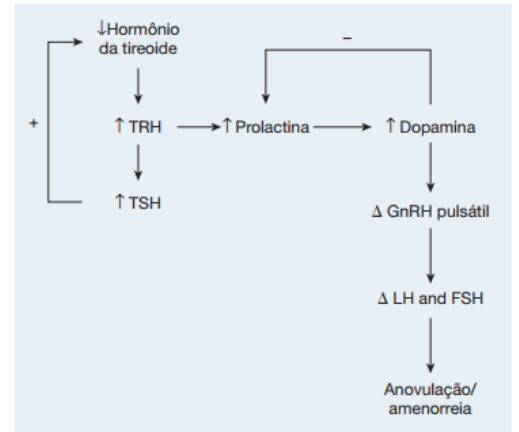
### 3) Distúrbios da adeno-hipófise

- Podem ocorrer distúrbios nos gonadotrofos ou em outras células desse órgão, que acabam regulando a atividade dos gonadotrofos.
  - Hereditárias → mutações genéticas como no gene PROP1 geram disfunções conhecidas como displasia septo-óptica, a qual gera disfunções hormonais e anatômicas por defeito de fusão na linha média. Mutações em genes que codificam o LH ou subunidade beta de FSH ou o receptor de GnRH são causas raras de hipogonadismo hipogonadotrófico.
  - Adquirida → geram a **amenorreia secundária**, sendo essas disfunções adquiridas mais frequentemente após a menarca (**contudo pode ocorrer uma disfunção antes da menarca**). Mais frequentemente é causada por adenomas hipofisários (geralmente secretam PRL, entretanto, uma secreção excessiva de LH ou FSH também pode acarretar em casos de amenorreia → o excesso de PRL também leva a um aumento da secreção de dopamina, o que gera um feedback negativo na secreção de GnRH, portanto, levando a amenorreia). Processo inflamativo, doença infiltrativa ou lesões metastáticas são causas frequentes de deficiências adquiridas. A **síndrome de Sheehan** ocorre frente a hemorragia massiva pos parto, que leva a um quadro hipotensivo e a uma isquemia da hipófise, que possui sintomas dependente das células hipofisárias que atinge (gonadotrofos, corticotrofos, tireotrofos → apresentam diferentes sensibilidades a dano).
  - Doenças → renal, hepática, câncer, HIV, síndromes de má-absorção...

### 4) Amenorreia eugonadotrófica

- Distúrbios que produzem amenorreia não necessariamente estão associados a níveis gonadotróficos significativamente anormais.
- Diferentemente das outras síndromes, ocorre a secreção de estrogênio! A secreção crônica desse hormônio interfere com o funcionamento normal do eixo HHO, o que interfere na maturação normal de oócitos e na ovulação, impedindo a ocorrência de menstruação.

- Síndrome do ovário policístico (SOP) → é a causa mais comum de anovulação com estrogênio presente, ocorrendo uma grande variabilidade entre os quadros menstruais. Há **amenorreia total seguida de anovulação**, o que impede a ocorrência do fluxo menstrual. Os níveis de androgênios, elevados nessas pacientes, também podem gerar amenorreia através da atrofia endometrial. Pode ocorrer menstruação irregular devido a episódios de colapso do estroma com descolamento, pois o endométrio fica persistentemente na fase proliferativa.
- Hiperplasia suprarrenal congênita com início na vida adulta → na maioria dos casos é causada por uma mutação no gene **CYP21**, que codifica a enzima 21-hidroxilase. Com isso, há um desvio do destino dos substratos que seriam utilizados na síntese de progesterona, os quais serão transformados em andrógenos. Níveis androgênicos elevados dificultam a maturação dos oócitos que resultam em anovulação e amenorreia.
- Tumor ovariano → pode produzir estrogênios ou androgênios (teca, granulosa...), o que acarreta no quadro de anovulação.
- Hiperprolactinemia e hipotireoidismo → níveis séricos elevados de prolactina quase sempre são gerados por tumores hipofisários que secretam tal hormônio. Alguns medicamentos podem gerar galactorréia (produção inesperada do leite), como os antipsicóticos, o que gera prejuízos na regularidade do ciclo menstrual. O hipotireoidismo gera amenorreia, enquanto o hipertireoidismo gera menorragia. **Ambas as doenças acarretam em distúrbios por aumento na secreção de dopamina, que altera o caráter pulsátil de GnRH** (o aumento da prolactina pode ser primário ou secundário). Existem outros mecanismos, que ainda não foram bem elucidados, já que a maioria das células possui receptores para hormônios tireoideanos.



**FIGURA 16-8** Diagrama descrevendo um modelo simplificado para o desenvolvimento de amenorreia em mulheres com hiperprolactinemia ou hipotireoidismo. FSH = hormônio foliculo-estimulante; GnRH = hormônio liberador da gonadotrofina; LH = hormônio luteinizante; TRH = hormônio liberador da tireotrofina; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

### 3) Explicar a finalidade de cada exame solicitado para investigação da amenorreia.

- Exclusão de gravidez → **todas as mulheres com idade reprodutiva e com amenorreia devem ser consideradas gravidez até que se prove o contrário! Portanto, deve-se sempre dosar os níveis séricos e urinários de BETA-HCG.**
- Retirada de progesterona → geralmente aplica-se progesterona e monitora-se as pacientes com as paciente após a retirada desse medicamento (**teste de provocação com progesterona**). Caso a paciente sangre, pressupõe-se que a paciente produza estrógeno, de forma que o endométrio é maturado adequadamente. Caso não ocorra sangramento, a paciente deve ser tratada com estrógeno seguido de progesterona. Se mesmo assim a paciente não sangrar, deve-se suspeitar de anomalias anatômicas.
  - **Interpretações incorretas do exame** → os níveis estrogênicos podem oscilar tanto na amenorreia hipotalâmica como nos estágios iniciais da insuficiência ovariana, portanto, esses pacientes podem ter sangramento após a administração de progesterona. Pacientes com altos níveis de hormônios androgênicos, como as que possuem SOP, podem também não menstruar após a interrupção da progesterona.
- Níveis hormonais séricos → em pacientes que não apresentam anomalias frente a exame pélvico normal, é recomendado aferir os níveis desses hormônios.
  - **FSH**
    - Níveis normais: defeitos anatômicos, **hipogonadismo eugonadotrófico**, SOP.

- **Níveis baixos:** quando se obtém níveis baixos de FSH após a realização do exame, a indicação é de **realizá-los** novamente, contudo, dessa vez em conjunto com o LH para confirmar o **hipogonadismo hipogonadotrófico → teste adicional com injeção de GnRH no paciente**
- **Níveis elevados:** **hipogonadismo hipergonadotrófico →** duas dosagens de FSH > 40mUI/mL obtidas com intervalo de no mínimo um mês, sendo que as pacientes devem manter registro do calendário menstrual até a conclusão dos testes (a ocorrência de sangramento 2 semanas após a colheita de FSH descarta o diagnóstico). Tal intervalo se justifica pelo fato de que essa doença apresenta evolução flutuante.
- **Prolactina e TSH**
  - Devem ser dosados nas pacientes para excluir a possibilidade de adenoma secretor de prolactina e doença da tireoide como causas prováveis da amenorreia (lembrando que há forte interrelação entre os níveis de prolactina e de doença da tireoide).
  - **TSH elevado:** dosagem de tiroxina livre (T4) para confirmar o diagnóstico de hipotireoidismo clínico.
- **Testosterona**
  - Medidos em mulheres com suspeita de SOP ou com manifestações clínicas evidentes de excesso de hormônios andrógenos.
  - A aferição de testosterona livre não é vantajosa, pois esses exames apresentam um custo elevado e resultados inconsistentes
  - **Caso a dosagem dê acima de 200ng/dL, encaminhar a paciente para ultrassonografia pélvica, devido a possibilidade de ser um tumor ovariano.**
- **SDHEA** (sulfato de desidroepiandrosterona)
  - Hormônio secretado principalmente na glândula suprarrenal, servindo como matéria prima para todos os principais hormônios secretados por essa glândula (por exemplo, a **androstenediona**).
  - Concentrações elevadas indicam SOP ou adenomas da suprarrenal (em casos nos quais a concentração é acima de 700 µg/dL).
- **Exames radiológicos**
  - **Toda paciente com hipogonadismo hipogonadotrófico deve ser considerada portadora de anormalidade anatômica até que se prove o contrário através da realização de exames de imagem que tornem possível a observação da hipófise e do cérebro.**
  - As imagens são altamente sensíveis para identificação de distúrbios destrutivos.
- **Testes séricos**
  - **Fatores eletrolíticos** → suspeita de desordem alimentar (desequilíbrios podem colocar a paciente em risco de vida)
  - **T3** → encontra-se elevada em pacientes com amenorreia hipotalâmica funcional.
  - **Insulina e Lipídeos** → mulheres portadoras de SOP tem maior chance de desenvolverem diabetes e doenças cardiovasculares.
- **Análise cromossômica**
  - Indicada em pacientes com disgenesia gonadal, entretanto, estudos indicam que esse teste é ineficaz após os 30 anos de idade (alguns autores defendem que seja realizado até os 35 anos, devido a possibilidade de mosaicismo e presença do cromossomo Y, o qual é uma indicação para retirada dos ovários devido ao aumento considerável do risco de desenvolvimento de neoplasias.
- **Testes autoimunes**
  - Indicado na insuficiência ovariana prematura, visto que pode apresentar uma etiologia autoimune.

**TABELA 16-8** Investigação de insuficiência ovariana prematura supostamente causada por doença autoimune

Exame(s)	Órgão-alvo
T <sub>4</sub> livre, TSH	Tireoide
Cálcio, fósforo, albumina	Paratireoide
ACTH	Suprarrenal
Glicemia em jejum, HbA <sub>1c</sub>	Células das ilhotas pancreáticas
Hemograma	Série vermelha (anemias hemolítica ou perniciososa)
Plaquetas	Trombocitopenia idiopática

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina A<sub>1c</sub>; TSH = hormônio estimulante da tireoide; T<sub>4</sub> = tiroxina.

- **Ultrassonografia e Ressonância magnética**
  - Utilizada para detecção de distúrbios anatômicos.
  - Geralmente a US é utilizada como rastreamento para pacientes que apresentam o útero extremamente dilatado.

**TABELA 16-7** Exames geralmente utilizados na investigação de amenorreia

Exames laboratoriais primários	Diagnóstico
β-hCG	Gravidez
FSH	Hipogonadotrófico vs. hipergonadotrófico hipogonadismo <sup>a</sup>
Estradiol	Hipogonadotrófico vs. hipergonadotrófico hipogonadismo
Prolactina	Hiperprolactinemia
TSH	Doença da tireoide (hipotireoidismo)
Exames laboratoriais secundários	
Testosterona	SOP e exclusão de tumor ovariano
SDHEA	Exclusão de tumor ovariano
17-OH-P	HSRC de início tardio
Teste de tolerância à glicose de 2 horas	SOP
Painel de lipídeos de jejum	SOP
Teste autoimune	Insuficiência ovariana prematura
Cariótipo	Insuficiência ovariana prematura, < 35 anos
Avaliação radiológica	
Ultrassonografia	SOP ou determinação da presença de útero
HSG ou ultrassonografia com infusão salina	Anomalia mülleriana ou sinéquia intrauterina
Imagem por ressonância magnética	Anomalia mülleriana ou doença hipotálamo-hipófise

<sup>a</sup> Hipogonadismo hipogonadotrófico inclui causas funcionais de amenorreia hipotalâmica (excesso de exercícios, transtornos alimentares e estresse). Hipogonadismo hipergonadotrófico se refere principalmente à insuficiência ovariana prematura.  
 HSRC = hiperplasia suprarrenal congênita; SDHEA = sulfato de desidroepiandrosterona; FSH = hormônio folículo-estimulante; hCG = gonadotrofina coriônica humana; HSG = histerossalpingografia; 17-OH-P = 17-hidroxiprogesterona; SOP = síndrome do ovário policístico; TSH = hormônio estimulante da tireoide.

#### 4) Explicar etiologia, fisiopatologia, sinais e sintomas, diagnóstico (critérios de Rotterdam) e diagnóstico diferencial da síndrome do ovário policístico

- A síndrome do ovário policístico é uma endocrinopatia que se caracteriza por oligo-ovulação ou anovulação, sinais de excesso androgênico e múltiplos pequenos cistos ovarianos.
- **Seus sinais e sintomas são extremamente variáveis e dependem da paciente analisada, o que gera a necessidade de consulta em diversos especialistas médicos.**
- **É o distúrbio endócrino mais comum em mulheres na idade reprodutiva, afetando cerca de 12% dessa população.** Parece afetar igualmente todas as raças e nacionalidades.
- As mulheres diagnosticadas com SOP devem possuir no mínimo dois dos seguintes critérios (The **Rotterdam** ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2004):
  - Oligo-ovulação (**ovulação irregular ou pouco frequente**) e/ou anovulação.
  - Hiperandrogenismo (clínico e/ou bioquímico)
  - Ovários policísticos identificados ao exame ultrassonográfico
- **Atualmente, é um diagnóstico de exclusão** (é uma doença que não pode ser confirmada com total certeza somente através de exames, portanto, devem ser excluídas outras causas possíveis para os sinais e sintomas apresentados pelo paciente para se obter o seu diagnóstico).

**TABELA 17-1** Definição da síndrome do ovário policístico

<p><b>ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003</b>                      Apresentar duas das seguintes condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oligo-ovulação ou anovulação</li> <li>2. Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo</li> <li>3. Ovários policísticos (com exclusão de distúrbios relacionados)</li> </ol> <p><b>NIH (1990)</b>                      Apresentar as seguintes condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oligo-ovulação</li> <li>2. Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia (com exclusão de distúrbios relacionados)</li> </ol> <p><b>AE-PCOS (2009)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperandrogenismo: hirsutismo e/ou hiperandrogenemia e</li> <li>2. Disfunção ovariana: oligo-ovulação e/ou ovários policísticos e</li> <li>3. Exclusão de outras causas de excesso de androgênio</li> </ol>
---

AE-PCOS = Androgen Excess and PCOS Society; ASRM = American Society of Reproductive Medicine; ESHRE = European Society of Human Reproduction and Embryology; NIH = National Institutes of Health. PCOS = polycystic ovarian syndrome. Reproduzida de Azziz, 2009; The Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004; Zawadzki, 1990.

- Devem-se excluir outras causas de oligo-ovulação ou anovulação, como tumores secretores de androgênios e hiperprolactinemia.
- **Sua forma mais grave é a Hipertecose ovariana** (há hiperandrogenismo grave com sinais de virilização devido a ninhos de células tecais luteinizadas no estroma ovariano, que produzem hormônios andrógenos, os quais seriam convertidos para estrona e estradiol na camada granulosa) e a **síndrome de acantose nigricante hiperandrogênica resistente à insulina** (HAIRAN, presença de hiperandrogenismo, resistência insulínica e manchas escurecidas “em traço” ao longo da pele, também denominadas de **acantose nigrans**). São formas exageradas e mais raras de SOP, recebendo o mesmo tratamento dessa doença.



## Etiologia

- Apresenta causa desconhecida.
  - Suspeita-se de origem genética multifatorial e poligênica. A identificação de genes relacionados a SOP tem sido o foco de muitas pesquisas, pois caso descobertos, esses podem trazer grandes benefícios para as pacientes acometidas por essa enfermidade.
  - **Os genes candidatos a causarem SOP são aqueles relacionados a síntese androgênica e resistência insulínica.**

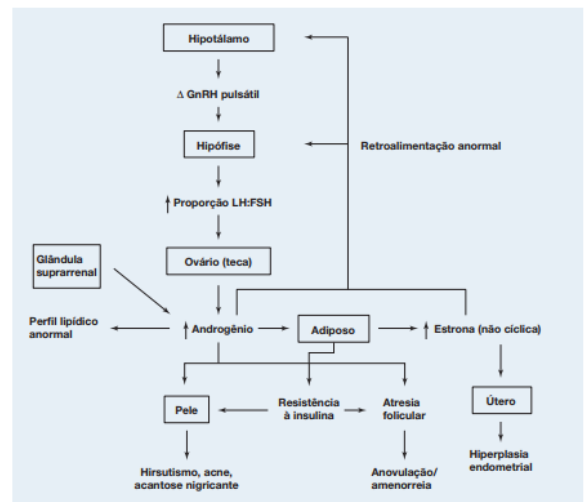
## Fisiopatologia

### 1) Alterações Ovulatórias

- Essas são causadas por **secreção inadequada de gonadotrofinas**
- Alterações na pulsatilidade do GnRH resultam na **produção preferencial de LH ao invés de FSH**.
  - Não se sabe se essa alteração se deve a disfunções hipotalâmicas ou a mecanismos inadequados de feedback dos esteroides.
- **Aumento nos níveis séricos de LH e da proporção LH:FSH (>2)**

### 2) Resistência à insulina

- Mulheres com SOP apresentam graus elevados de resistência insulínica (absorção reduzida de glicose em resposta a uma quantidade determinada de insulina) e hiperinsulinemia compensatória (aumento de secreção insulínica devido a redução da absorção de glicose pelas células do corpo)
- **A resistência insulínica gera → HAS, DM2, dislipidemia e doença cardiovascular**
  - Logo, a SOP apresenta diversas consequências quando não tratada a curto prazo!



**FIGURA 17-1** Modelo explicativo para instalação e manutenção da síndrome do ovário policístico (SOP). Alterações na liberação pulsátil do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH) podem resultar em aumento relativo na biossíntese e na secreção de hormônio luteinizante (LH) versus hormônio foliculo-estimulante (FSH). O LH estimula a produção androgênica ovariana, enquanto a escassez relativa de FSH evita a estimulação adequada da atividade aromatase dentro das células da granulosa, reduzindo, consequentemente, a conversão de androgênio no estrogênio potente estradiol.

Níveis elevados de androgênios intrafoliculares resultam em atresia folicular. Níveis circulantes elevados de androgênios contribuem para anormalidades nos perfis lipídicos das pacientes e para o desenvolvimento de hirsutismo e acne. O aumento de androgênios circulantes também pode ter origem na glândula suprarrenal. Os níveis séricos elevados de androgênios (principalmente androstenediona) são convertidos a estrogênios (principalmente estrona) na periferia. Como a conversão ocorre principalmente nas células estromais do tecido adiposo, a produção estrogênica será maior em pacientes obesas com SOP.

Essa conversão resulta em retroalimentação crônica do hipotálamo e da hipófise, diferentemente das flutuações normais na retroalimentação observadas na presença de folículos em crescimento com níveis de estradiol variando rapidamente. A estimulação do endométrio por estrogênios sem oposição pode levar à hiperplasia endometrial.

A resistência insulínica causada por anormalidades genéticas e/ou aumento do tecido adiposo contribui para a atresia folicular nos ovários e para o desenvolvimento de acantose nigricante na pele.

A ausência de desenvolvimento folicular resulta em anovulação e subsequente oligomenorreia ou amenorreia.

É importante observar que essa síndrome pode se desenvolver a partir de disfunção primária de qualquer órgão do sistema. Por exemplo, a produção elevada de androgênio ovariano pode ser causada por alguma anormalidade intrínseca na função enzimática e/ou estimulação hipotálamo-hipofisária anormal por LH ou FSH.

O denominador comum é o desenvolvimento de um padrão hormonal não cíclico autoalimentado.

### 3) Androgênios

- A insulina e o LH estimulam a produção de hormônios andrógenos pelas células da teca ovarianas.



- Secreção elevada de testosterona e androstenediona pelo ovário.

#### 4) Globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG)

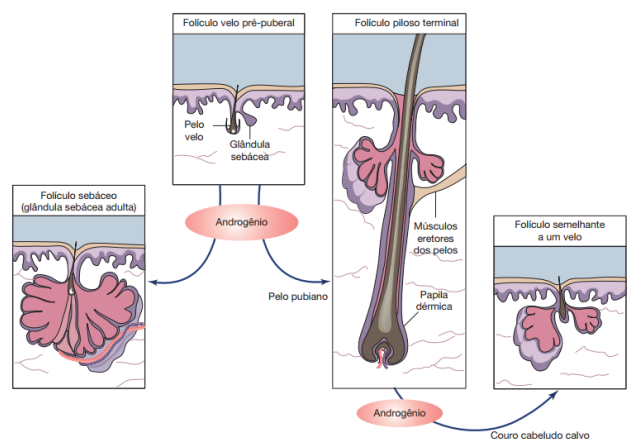
- Mulheres com SOP apresentam níveis baixos de globulina de ligação ao hormônio sexual
- É uma glicoproteína produzida no fígado que se liga a maior parte dos esteroides sexuais, sendo que esses estão em sua forma inativa quando ligados.
- Sua produção reduzida acarreta em uma maior biodisponibilidade de andrógenos circulantes, que se ligam aos receptores em seus órgãos alvo (SOP com testosterona normal, contudo com maior biodisponibilidade)
- Esses níveis baixos também foram associados a problemas no controle de glicose e a risco de desenvolvimento de DM tipo 2.

#### 5) Anovulação

- Em razão da ausência de ovulação, os níveis de progesterona estão baixos em mulheres com SOP
- **A causa da anovulação ainda não foi completamente esclarecida.**
  - Possíveis associações → hipersecreção de LH, resistência insulínica, coorte de folículos antrais.

#### Sinais e Sintomas

- Tornam-se evidentes apenas alguns anos após a puberdade.
- Disfunção menstrual → amenorreia (**ausência de menstruação por três meses consecutivos ou mais**), oligomenorreia (**menos de oito períodos menstruais em um ano**), menometrorragia episódica com anemia.
  - Essas disfunções podem ser geradas pelos níveis elevados de andrógenos (que neutralizam o estrógeno e favorecem o desenvolvimento de endométrio atrófico) e pela anovulação (que não permite a geração de progesterona e acaba impedindo a menstruação normal).
  - Sangramento intenso e imprevisível devido a constante estímulo de proliferação endometrial (a instabilidade gera sangramento com padrão imprevisível).
  - Geralmente, devido a imaturidade do eixo HHO, os primeiros ciclos menstruais após a menarca são naturalmente irregulares, contudo, em meninas com SOP, esse mantém essa característica até a metade da adolescência.
- Hiperandrogenismo → manifesta-se através de **hirsutismo, acne e/ou alopecia androgênica**.
  - **Não são típicos da SOP sinais como aumento da massa muscular, redução da voz, engrossamento da voz e clitoromegalia!** Esses são sinais de níveis elevadíssimos de andrógenos e exigem investigação de possíveis tumores produtores de androgênios no ovário ou na suprarrenal.
  - **Hirsutismo** → presença de pelos terminais escuros e ásperos distribuídos com padrão masculino (a **hipertricose** é o aumento de pelos generalizado). A SOP é responsável por cerca de 80% dos casos de hirsutismo. Esse se inicia geralmente na fase final da adolescência
    - O aumento dos níveis de androgênios aumenta a conversão de testosterona em DHT nos folículos pilosos, o que gera a masculinização generalizada dos pelos. Essa ocorre apenas em áreas sensíveis a andrógenos, sendo que tal conversão de pelos é irreversível!
    - A quantificação do grau do hirsutismo é feita com base no sistema de pontuação de Ferriman-Gallwey, que analisa a distribuição anormal dos



**FIGURA 17-3** Efeitos androgênicos sobre a unidade pilossebácea. Em algumas áreas pilosas, os androgênios estimulam as glândulas sebáceas, e o excesso de sebo provoca o surgimento de acne. Em outras áreas, os folículos pilosos respondem aos androgênios e são convertidos em folículos terminais, levando a hirsutismo. Sob a influência de androgênios, os pelos terminais que não eram androgênio-dependentes se transformam em uma espécie de pelo não pigmentado, resultando na calvície. (Redesenhada a partir de Rosenfield, 2005, com permissão.)

pelos em 9 área do corpo e pontua elas em uma escala de 0 a 4, sendo essa proporcional a densidade de pelos naquela área. Não é frequentemente utilizada na clínica (classificação genérica em brando, moderado ou grave), e sim para fins de pesquisa.

- Há uma certa hereditariedade no hirsutismo, pois a sensibilidade folicular a andrógenos possui um certo grau de hereditariedade.
- Acne → quando persistente ou de início tardio, é sugestiva de SOP
  - É gerada por 04 fatores:
    - Bloqueio da abertura folicular
    - Produção excessiva de sebo
    - Proliferação de Propionibacterium acnes comensal
    - Inflamação
  - Os androgênios em excesso na mulher com SOP estimulam a produção de sebo, gerando inflamação local (a qual é a principal responsável pelas cicatrizes).
  - A testosterona é convertida em DHT no interior das glândulas sebáceas pela enzima 5- $\alpha$ -redutase. Em áreas como a face, onde essa enzima é mais ativa, há uma maior propensão a acne.
  - **Tratamento** → reduzir inflamação, reduzir a produção de sebo, reduzir a colonização bacteriana e controlar os níveis de hormônios androgênicos.
- Alopecia → é a redução parcial ou total de pelos ou cabelos em determinada área da pele.
  - Também se dá pelo aumento dos níveis de DHT.
  - Na mulher com SOP, a perda de cabelos evolui lentamente.
- Resistência à insulina → a associação não é bem caracterizada, contudo, já foi reconhecida há tempos.
- Acantose Nigricante → doença de pele caracterizada por placas aveludadas espessas de cor marrom nas áreas de flexão do corpo. **É um marcador cutâneo de resistência insulínica** (a hiperinsulinemia estimula o crescimento de queratinócitos e fibroblastos dérmicos, gerando as mudanças características na pele).
- Intolerância à glicose e DM2
- Dislipidemia → níveis elevados de LDL, triglicérides e aumento na razão colesterol total:HDL (devido a redução nos níveis de HDL). Essas condições aumentam o risco de doença cardiovascular em mulheres com SOP.
- Obesidade → mulheres com SOP apresentam maior probabilidade de serem obesas, sendo esse um fator que pode colaborar para a resistência insulínica, exercendo um efeito sinérgico em relação a SOP e agravando os seus sintomas.
- Apneia Obstrutiva do sono → é definida como episódios repetidos de apnéia e hipopnéia que ocorrem durante o sono, levando à hipersonolência diurna e alterações cardio-respiratórias. Há um **colapso das vias aéreas superiores durante o sono**, determinando um esforço respiratório para reverter esse quadro, o que leva ao despertar da pessoa, seguido de um período de hiperventilação. O risco de desenvolver essa condição é cerca de 40 vezes maior em mulheres com SOP.
- Síndrome metabólica e doença cardiovascular → a síndrome metabólica aumenta consideravelmente o risco de doença cardiovascular e DM tipo 2. As síndromes metabólicas **correspondem a um conjunto de doenças cuja base é a resistência insulínica**, sendo que, devido a dificuldade de ação dessa, surgem as manifestações que podem originar a síndrome (além de tirar açúcar do sangue, a insulina também participa de inúmeras funções no organismo, como metabolismo das gorduras). Pesquisas indicam que mulheres com SOP também apresentam maior risco de desenvolver DCV.
- Neoplasia endometrial → mulheres com SOP, devido aos elevados níveis de estrogênio (prolifera sem controle o endométrio) apresentam maior risco de desenvolver esse tipo de câncer.
- Infertilidade → resultado dos ciclos anovulatórios, é uma queixa frequente de mulheres com SOP (é a causa mais comum de infertilidade associada a anovulação, representando cerca de 90% dos casos).

**A Metformina**, medicamento popular entre os diabéticos, atua através da redução dos níveis séricos de insulina diminuindo a produção de glicose hepática e aumentando a sensibilidade de fígado, músculos e outros tecidos à absorção e aos efeitos da insulina.

- Perda de gravidez → mulheres com SOP que chegam a engravidar apresentam uma elevada taxa de abortamento precoce, sendo a etiologia por trás desse fenômeno ainda obscura. Alguns estudos indicam que a resistência a insulina está associada a isso, sendo que o uso de Metformina teve um impacto positivo na redução da taxa de abortos.
- Complicações na gravidez → tanto gestacionais quanto neonatais (diabetes gestacional, HAS induzida por gravidez, mortalidade perinatal, nascimento prematuro...). Muitas mulheres para engravidar necessitam de usar **medicamentos indutores de ovulação ou fertilização in vitro**, o que aumenta o risco de gestação multifetal (associada a uma maior taxa de complicação)
- Saúde Psicológica → mulheres com SOP podem apresentar diversos problemas como ansiedade, depressão, baixa autoestima...

## Diagnóstico

- Por ser um diagnóstico de exclusão, há indicação de excluir rotineiramente outros distúrbios potencialmente graves que possam ser confundidos clinicamente com SOP.
- TSH e PRL → A doença tireoideana, assim como a hiperprolactinemia são causas de disfunção menstrual semelhante à observada em mulheres com SOP.
- Testosterona → tumores ovarianos e suprarrenais são causas raras, contudo graves, de excesso de androgênios, levando a virilização.
  - Mulheres com virilização abrupta são fortes candidatas a esses tumores endócrinos
  - Deve-se aferir testosterona total. Caso exceda 200ng/mL, deve ser realizada uma investigação complementar para lesão ovariana.
  - Em mulheres com concentrações androgênicas anormalmente elevadas, devem ser realizados exames de imagem para excluir possíveis tumores.
- SDHEA → é produzido **exclusivamente pela suprarrenal**. Valores acima de 700µg/dL sugerem a presença de neoplasias suprarrenais.
- Gonadotrofinas → dosagem de FSH e LH para **excluir insuficiência ovariana prematura e hipogonadismo hipogonadotrófico**. Não são muito úteis para diagnóstico de SOP, visto que nem todas as mulheres apresentarão a proporção de LH:FSH maior que 2, e, além disso, os níveis de LH classicamente aumentados nessa síndrome são extremamente dependentes do período de coleta.
- 17-hidroxiprogesterona → é o substrato da enzima suprarrenal **21-hidroxilase**, envolvida na síntese de aldosterona e cortisol. Essa enzima é deficitária na manifestação tardia de **hiperplasia suprarrenal congênita**, de maneira que o déficit de cortisol estimula a secreção de ACTH hipotalâmico, de maneira a normalizar a produção de cortisol. Contudo, isso aumenta a secreção das outras substâncias (que estavam sendo liberadas em sua concentração normal), como os **androgênios**, levando a sintomas de virilização.
  - Valores de 17-hidroxiprogesterona acima de 200ng/dL indicam a necessidade de realizar o teste de estimulação com ACTH.
- Cortisol → utilizado para o dd de **síndrome de Cushing**, em que são secretados níveis elevados de ACTH pela hipófise, o que expõe o corpo a níveis elevados de glicocorticoides. As pacientes podem se apresentar com vários sintomas sugestivos de SOP, como disfunção menstrual, acne ou hirsutismo, obesidade central, dislipidemia e intolerância à glicose. Classicamente, observam-se também faces do tipo “lua cheia” e estrias abdominais de cor púrpura.
  - Como é uma síndrome rara, deve ser rastreada apenas em mulheres com sinomas como fâscie de lua cheia, estrias abdominais...
  - **Valores acima de 300µg/dia são considerados diagnósticos para Síndrome de Cushing.**
- Medições de resistência à insulina e dislipidemia → são utilizados para avaliar o metabolismo da glicose e a secreção alterada de insulina nas mulheres com SOP, visto que essas apresentam uma maior chance de apresentar hiperinsulinemia devido a resistência insulínica anormal.

TABELA 17-5 Características clínicas da virilização

Acne
Hirsutismo
Amenorreia
Clitoromegalia
Alopecia androgênica
Redução no tamanho das mamas
Engrossamento da voz
Aumento da massa muscular

- **Teste de tolerância a glicose de 2 horas (TTG)** → é o recomendado para mulheres com SOP para excluir DM tipo 2.
- **Nível de insulina sérica em jejum**
- **Avaliação de modelo homeostático de resistência insulínica (HOMA IR)**
- **Cálculo da razão glicose sérica/insulina**
- **Biópsia endometrial** → realizada em mulheres com mais de 35 anos e com sangramento anormal e em mulheres mais jovens com sangramento anovulatório em resposta aos tratamentos hormonais.
- **Ultrassonografia** → alterações teciduais ovarianas como aumento volumétrico ovariano, formação de cistos são típicas de SOP podem ser visíveis no US da pelve ou transabdominal (em caso de adolescentes virgens)
  - **Crítérios Ultrassonográficos de Rotterdam** → > 12 cistos pequenos ou volume ovariano maior do que 10 mL. É necessário apenas um ovário com essas características indica possibilidade de SOP, pois já foram registrados na literatura ovários com aparência policística que são encontrados em outras condições com excesso de andrógenos, como a Síndrome de Cushing.
  - **Esses critérios NÃO se aplicam a mulheres que usam contraceptivos orais combinados!**

O diagnóstico em adolescentes é complicado, pois frequentemente os primeiros ciclos menstruais são irregulares, além de a acne ser comum nessa faixa etária. Por vezes, é indicada um acompanhamento cauteloso em pacientes em que há suspeita de SOP.

## 6) Explicar como foi feito o tratamento da paciente

- A escolha do tratamento deve ter em vista os interesses da paciente (como o desejo de engravidar) e a gravidade da disfunção endócrina apresentada.
  - Mulheres com sintomas brandos da SOP e ciclo regular muitas vezes preferem não fazer tratamento, contudo é prudente realizar rastreamento de DM2 e dislipidemias nelas.

### 1) Perda de peso

- **É essencial para o sucesso do tratamento!**
- A perda de peso pode por si só restaurar os ciclos ovulatórios normais!
- **Ocorre uma redução nos níveis de insulina e de andrógenos!**
- Ainda não foi determinada uma dieta ideal para melhorar a sensibilidade insulínica do paciente.
  - Sabe-se que dietas ricas em proteínas e gorduras reduzem as taxas de secreção insulínica.
- Exercícios também ajudam a evitar as complicações cardiovasculares devido a dislipidemia em pacientes com SOP.

### 2) Tratamento de oligo-ovulação e anovulação

- **Contraceptivos Orais Combinados (COC's)** → é o tratamento de escolha para irregularidades menstruais.
  - Reduzem os níveis de andrógenos (suprimem a liberação de gonadotrofina, o que reduz a produção hormonal ovariana).
  - Estrógeno → aumenta os níveis de SHBG (proteína ligadora de hormônio sexual)
  - Progesterona → antagoniza o efeito proliferativo endometrial do estrogênio, reduzindo os riscos de hiperplasia endometrial.
  - Pesquisa por gravidez em mulheres que estão sem menstruar há mais de 4 semanas. Caso dê negativo, pode administrar progesterona para causar a menstruação, logo depois iniciando-se o tratamento com COC.
- **Progesteronas cíclicas**
  - Pacientes que não podem usar o COC
- **Agentes insulino-sensibilizantes**
  - Geralmente se prescreve a **metformina ou as tiazolidinedionas** (ligam-se aos receptores de insulina e as tornam mais sensíveis a essa substância)

- Aumenta as taxas de ovulação espontânea por reduzir os níveis de andrógeno circulantes.
- Um efeito colateral raro é a acidose láctica, encontrada em pacientes com insuficiência renal, doença hepática ou insuficiência cardíaca congestiva.
- O efeito colateral mais comum são desconfortos gastrintestinais, contudo esses podem ser reduzidos através da aplicação de doses crescentes de metformina, até se atingir o nível ideal.

### 3) Hirsutismo

- Seu tratamento possui como foco a redução dos níveis androgênicos para evitar a conversão pilífera motivada pelos hormônios androgênicos.
  - **Pelos anormais não são “curados”!** Devem ser removidos através de outros medicamentos.
  - É um tratamento que necessita de pelo menos 1 ano para obter resultados mensuráveis.
- COC's → O aumento da produção de SHBG faz com que a testosterona sérica se torne indisponível para os pelos sofram conversão.
- Agonistas do GnRH → Não são os mais indicados, pois acarretam em diversos efeitos colaterais devido a redução na secreção de LH e FSH (perda óssea por exemplo devido a baixa de estrógeno). Atuam através da redução da concentração de hormônios androgênicos produzidos pelo ovário.
- Clorirato de eflornitina → É um creme, aplicado na área de crescimento piloso anormal. Atua inibindo irreversivelmente a enzima **ornitina-descarboxilase**, a qual é responsável pelo crescimento dos folículos pilosos.
- Antagonistas de receptores androgênicos → Possuem muitos efeitos colaterais, como metrorragia e pseudo-hermafroditismo em fetos do sexo masculino. Devem ser utilizados em conjunto com os COC's. Seu uso não foi aprovado pela FDA.
- Inibidores da 5 $\alpha$ -redutase → Reduz a conversão de testosterona em DHT. Apresenta eficácia limitada e sem efeitos colaterais significativos.
- Remoção Mecânica de pelos
  - **Depilação** → remoção de pelos acima da superfície da pele.
  - **Epilação** → remove a raiz dos pelos através de diversos métodos mecânicos ou destrói os folículos pilosos por aumento de temperatura, eletricidade, laser...

### 4) Acne

- Tratamento semelhante ao hirsutismo, buscando reduzir a concentração de androgênicos, porém, podem ser aplicados outros medicamentos, como:
- Retinoides tópicos → regulam o queratinócito e normalizam a descamação do epitélio folicular e é anti-inflamatório. Não são recomendados para uso durante gravidez ou amamentação.
- Peróxido de benzoíla tópico → é um agente antimicrobiano e anti-inflamatório
- Antibióticos tópicos e sistêmicos
- Isotretioína → análogo de vit.A eficiente no tratamento de acne recalcitrante, contudo, é teratogênico nos 3 primeiros meses de gestação.

## 7) Explicar os riscos e benefícios dos anticoncepcionais

- Inexistem métodos contraceptivos sem efeitos colaterais, sendo que esses podem ser exarcebados caso os anticoncepcionais sejam utilizados em conjunto com outros tratamentos.

### 1) Dispositivos Intra-Uterinos (DIU)

- São os métodos de contracepção reversível mais utilizado ao redor do mundo.
- São métodos contraceptivos de “longa duração” (por exemplo, o modelo T380A protege de gravidez por até 10 anos)
- Podem ser quimicamente ativos ou inertes (secretam progesterona ou cobre)
  - Mirena e Skyla → são DIU's quimicamente ativos que secretam levonogestrel

- **Apresentam uma taxa de falha inferior a 1%!**
- Seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado.
  - Gera uma reação inflamatória que enche o útero e as trompas de líquido, desfavorecendo a sobrevivência e encontro de ovulo e espermatozoide. Caso a fecundação ocorra, a inflamação consegue destruir o blastocisto.
  - **Conversão do endométrio em um campo hostil para nidadação!**
  - Os de cobre conseguem reduzir motilidade espermática e sua sobrevivência
  - Os de levonogestrel conseguem gerar atrofia endometrial e produção de um muco mais espesso, o qual prejudica mais ainda a motilidade dos spermatozoides. Além disso podem acabar inibindo a ovulação, contudo, esse não é um efeito frequente.

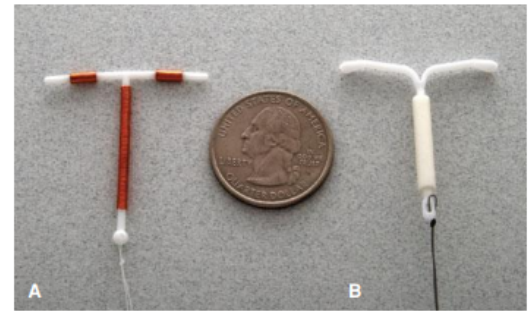


FIGURE 38-1 Intrauterine devices (IUDs). A. ParaGard T 380A copper IUD. B. Mirena levonorgestrel-releasing intrauterine system.

- **Desvantagens/Riscos**
  - **Perfuração** → pode ocorrer perfuração uterina durante a inserção do aparelho ou espontaneamente, por movimentação do aparelho. Ocorre mais frequentemente no fundo uterino. O sangramento é mínimo devido a contração miométrial em torno da perfuração, sendo que raramente ocorre laceração da artéria uterina e sangramento vigoroso. Dependendo do grau de perfuração do miométrio, ele deve ser removido por laparoscopia (casos graves). Caso o dispositivo de cobre perfure, pode causar inflamação intensa e aderências no espaço peritoneal abdominal.
  - **Ejeção** → é mais comum durante o primeiro mês da implantação do DIU (“perde o dispositivo”). A mulher deve ser instruída a palpar os fios do DIU que saem do óstio uterino sempre após menstruações. Caso esse fio não seja identificado, o DIU pode ter sido perdido, malposicionado ou perfurado o útero. **Nunca devemos assumir que o dispositivo foi ejetado, ao menos que isso tenha sido visto pela paciente**, devendo ser usada US TV para averiguar se o mesmo ainda se encontra no útero, sendo que caso não seja identificado, uma radiografia do abdome deve ser tirada.
  - **Desregulação do ciclo** → o DIU pode causar amenorreia e menorragia, as quais são geralmente tratadas com AINE’s. No caso dos liberadores de levonogestrel, a menstruação pode se tornar ausente ou com volume reduzido após os primeiros 6 meses de implantação.
  - **Infecção** → é um risco apenas nos primeiros 20 dias após a inserção do dispositivo. Geralmente as mulheres que desenvolvem algum tipo de infecção, já apresentavam uma infecção não diagnosticada no útero. Portanto, é necessário realizar o rastreamento para doenças sexualmente transmissíveis antes de inserir o DIU.
    - Caso a infecção venha a se desenvolver, deve ser tratada com antimicrobianos de amplo espectro (pode dar doença inflamatória pélvica). O DIU pode ser removido ou não durante o tratamento.
    - O *Actinomyces israelii* é uma bactéria gram positiva que possui maior chance de se desenvolver em mulheres com DIU. Em casos sintomáticos o dispositivo deve ser removido e instituído um tratamento antimicrobiano
  - **Gravidez** → caso ocorra, o DIU deve ser removido caso visualizado sua corda para reduzir complicações como aborto e parto prematuro. Caso não seja possível ver a corda, deixar o DIU lá, pois a tentativa de remoção pode gerar aborto

## 2) Implantes de Progesterona

- Também são métodos contraceptivos reversíveis de longa data.
- São implantados de modo subdérmico, liberando o hormônio durante anos.
- **Etonogestrel** → Nexplanon (radiopaco), sulco do bíceps (implante pode ser visto por US)
- **Levonogestrel** → Foram os primeiros implantes de progesterona desenvolvidos, fornecendo de 4 a 5 anos de contraceção

- **Riscos/Desvantagens** → são oriundos principalmente do mal posicionamento.
  - Nervo cutâneo antebraqueal medial → é lesionado em caso de inserção profunda, gerando dormência e parestesia (sensações na ausência de estimulação) sobre o antebraço anteromedial
  - Dispositivo não palpável → requer Rx para ser visto, e, caso mesmo assim não localizado, devem-se aferir as concentrações do hormônio liberado no sangue.
  - Sangramento Uterino Irregular → **presente em todos os contraceptivos que utilizam progesterona**, podendo se manifestar como metrorragia ou menorragia.
  - Contraindicações → **câncer de mama atual, gravidez (como todos os derivados de progesterona) e gravidez ectópica anterior (a progesterona reduz drasticamente a mobilidade dos cílios na tuba, entretanto, há controvérsias acerca dessa contra-indicação).**
- Agem através da supressão da liberação do LH, bloqueando a ovulação, engrossando o muco cervical e atrofiando o endométrio.
- Os métodos que possuem apenas progesterona em sua composição são uma ótima opção para a lactante, por não interferirem na produção de leite.

A maioria dos métodos contraceptivos de apenas progesterona não afeta significativamente o metabolismo de lipídeo, os níveis de glicose, os fatores hemostáticos, a função hepática, a função da tireoide e a pressão arterial (Dorflinger, 2002). Além disso, eles não se mostraram aumentando o risco de tromboembolismo, acidente vascular encefálico (AVE) ou doença cardiovascular (Mantha, 2012; OMS, 1998).

### 3) Contraceptivos Hormonais

- Podem ser de dois tipos:
  - Contém estrógeno e progesterona
  - Contém apenas progesterona
- São extremamente eficientes, contudo, por necessitarem do comprometimento da paciente, são de “segunda opção”.

#### a) Contraceptivos de Combinação Hormonal

- Contém estrógeno e progesterona
- **Age através da supressão dos fatores de liberação da gonadotrofina hipotalâmica.**
  - Progesterona → inibe secreção de LH, suprimindo a ovulação, tornando o muco mais espesso e tornando o endométrio desfavorável para a implantação. Geralmente são progestinas estruturalmente relacionadas a progesterona, testosterona ou espironolactona, tendo reações cruzadas com os receptores.
    - Relacionadas a testosterona: virilização, acne, níveis adversos de HDL e LDL
    - Relacionada a espironolactona: é um hormônio diurético poupador de potássio. É evitada em mulheres com insuficiência renal, suprarrenal e disfunção hepática
  - Estrógeno → inibe secreção de FSH, estabilizando o endométrio e evitando o sangramento intermenstrual. **Efeitos colaterais são sensibilidade da mama, retenção de líquido, ganho de peso, náusea e cefaleia.**
- Frequentemente são administrados via oral (COC's), sendo que, com a evolução do tratamento, o conteúdo hormonal foi drasticamente reduzido para minimizar efeitos adversos. A dosagem mínima é limitada pela capacidade de evitar gravidez e sangramento inesperado.
- Monofásicas → dose de progesterona constante durante o ciclo
- Bi/tri/quadrifásicas → apresenta dose de progesterona variada durante o ciclo
- **São administrados diariamente por um tempo especificado e depois são substituídos por placebo por um tempo especificado (intervalo sem pílula) no qual ocorrerá o sangramento da abstinência.** Esse tempo é variável, possuindo diversos esquemas de acordo com o medicamento utilizado.

As pílulas fásicas foram desenvolvidas para reduzir as doses de progesterona total ao longo do ciclo, mantendo a sua eficácia contraceptiva.

- Geralmente iniciam-se no primeiro domingo após a menstruação, sendo necessário um método contraceptivo adicional para evitar a concepção entre esse período.
- Podem também ser iniciadas de modo rápido, no dia prescrito, com uso de um anticoncepcional complementar durante a primeira semana.
- Para eficácia máxima, devem ser ingeridas diariamente em horários semelhantes. Quando uma dose é perdida, devem ser tomadas duas pílulas no dia seguinte. Quando várias doses são perdidas, deve-se “resetar” o método, utilizando outros métodos contraceptivos para se evitar a concepção no meio período até a menstruação.
- No início do tratamento, é comum o sangramento ou a hemorragia, que se resolvem após 3 ciclos.
- Efeitos específicos da COC
  - **Interações** → podem interferir na ação de outros fármacos ou possuir sua eficácia alterada por esses, como em antituberculares, inibidores de protease, anticonvulsivantes... Nesse caso deve-se usar outro método que não seja o COC ou ser aplicada uma preparação contendo 30µg de etinil estradiol.
  - **Mudanças Metabólicas** → apresentam efeito significativo sobre a síntese de lipídeos e proteína, aumentando os níveis séricos de triglicérides e colesterol total.
    - Estrógeno: reduz as concentrações de LDL e aumenta as de HDL e VLDL. Estimulam o aumento da produção hepática de globulinas (**umenta os níveis de fibrinogênio e fatores de coagulação, aumentando o risco de trombose**)
    - Progesterona: pode reduzir as concentrações de HDL e VLDL e aumentar as de LDL (depende do tipo)
    - **Deve-se atentar ao nível de lipídeos em mulheres com dislipidemias ou risco de doenças cardiovasculares.**
    - **Aumentam os níveis de SHBG, o que reduz a concentração de hormônios androgênicos no sangue.**
  - **Efeitos Cardiovasculares** → aumento da dosagem de angiotensina (pode desenvolver hipertensão → estimula contração dos vasos e liberação de aldosterona pela suprarrenal).
    - **Não utilizar em mulheres com AVE prévio! Risco de repetição!**
    - **Não utilizar em mulheres com IAM prévio, ou com fatores de risco para esse (hipertensão, diabetes, tabagismo, idade avançada...)!**
    - **HÁ UM AUMENTO DO RISCO DE ETROMBOSE VENOSA PROFUNDA E EMBOLIA PULMONAR!** Esse risco está relacionado com a dose de estrogênio. Esse risco é aumentado em mulheres maiores de 35 anos e que fumam, que possuem trombofilias, diabéticas, sedentárias, portanto, não devendo ser recomendados para essa população. É necessário suspender o seu uso cerca de um mês antes da realização de cirurgia, pois há risco aumentado para TEV pós operatória.
  - **Neoplasia** → possuem um efeito protetor contra câncer de ovário e endométrio, sendo esse decrescente conforme a progressão do uso da pílula. Não está evidente sua correlação com o risco de desenvolvimento do câncer de mama.
  - **Outros efeitos** → podem melhorar a TPM (formulações de estrogênio de doses baixas), condições relacionadas ao aumento de hormônios androgênicos (progesterona inibe conversão de DHT e o estrogênio aumenta a produção de SHBG).
- Também são encontrados na forma de **adesivo transdérmico**, o qual é resistente a água. Evita-se sua aplicação na área das mamas. Adesão cutânea imprópria impede a difusão hormonal adequada para gerar o efeito contraceptivo esperado.

**TABELA 38-6** Alguns benefícios dos contraceptivos orais combinados com estrogênio mais progestina

Densidade óssea aumentada
Perda sanguínea menstrual reduzida e anemia
Risco diminuído de gravidez ectópica
Dismenorreia melhorada a partir da endometriose
Menos queixas pré-menstruais
Risco diminuído de câncer de endométrio e ovário
Redução em diversas doenças mamárias benignas
Inibição da progressão do hirsutismo
Melhora da acne
Prevenção de aterogênese
Incidência e gravidade diminuídas da salpingite aguda
Atividade diminuída de artrite reumatoide



- O início de sua aplicação é igual aos COCs, devendo ser aplicado 1 adesivo por semana durante 3 semanas, sendo 1 semana de descanso para o sangramento por abstinência. Há uma janela de troca para os adesivos de 2 dias, pois 1 adesivo consegue manter os níveis hormonais em uma faixa adequada durante 9 dias. **Há estudos que indicam um maior risco de TEV do que com os COCs.**
- O **anel transvaginal** é uma forma de CCH que é inserido no interior da vagina. Os hormônios liberados pelo núcleo do anel são absorvidos pelo epitélio vaginal. **É colocado 5 dias antes do início da menstruação e retirado por 1 semana, para permitir o sangramento por privação.**
  - Pode ser removido para relação sexual, desde que reaplicado em 3 horas para manter a eficácia.

b) Contraceptivos de progesterona injetáveis

- DMPA (intramuscular) e enatato de noretisterona.
  - O DMPA pode ser aplicado no glúteo sem massagem, a fim de garantir a liberação lenta do medicamento.]
- **O DMPA dura 3 meses, enquanto o enatato de noretisterona dura 2!**
- Inibe a ovulação, aumenta a viscosidade do muco cervical, cria endométrio desfavorável...
- Início da injeção 5 dias após a menstruação
- Deve ocorrer exclusão da gravidez antes da reinjeção
- **Efeitos colaterais**
  - Amenorreia em 80% das pacientes após 5 anos.
  - Sangramento menstrual irregular
  - Retomada tardia da fertilidade (ciclos anovulatórios prolongados)
  - **Pelos seus efeitos longos, não é ideal para mulheres que desejam não engravidar apenas momentaneamente!**
  - Perda da densidade mineral óssea quando usado por longo prazo (adolescentes e mulheres na perimenopausa), a qual parece ser reversível após 24 meses.

c) Pílulas de apenas progesterona (minipílulas)

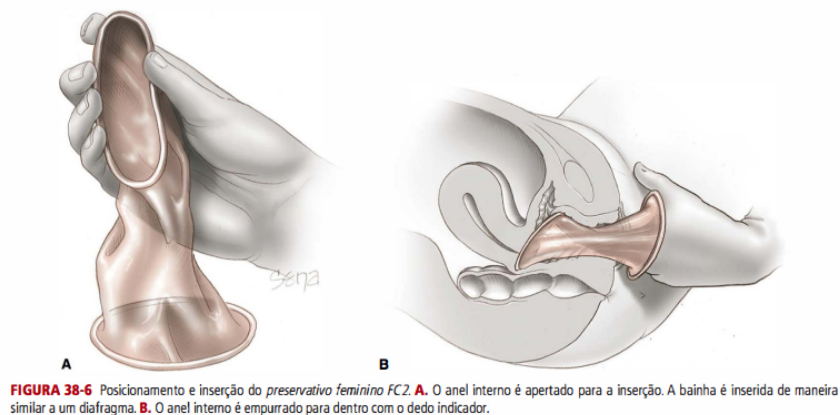
- Utilizados por somente 0,4% das mulheres USA.
- **Não inibem de maneira confiável a ovulação, gerando alterações endometriais e no muco como método de contracepção**
  - Devem ser tomadas de 24 em 24hrs para sustentar as alterações no muco. Quando tomada em atraso, uma forma de contracepção de reserva deve ser utilizada nas próximas 24 horas.

4) **Métodos de Barreira**

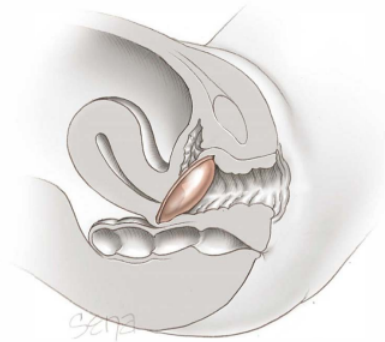
a) Preservativos

- Deve ser utilizado com preservativo lubrificante à base de água, já que os oleosos destroem o látex da camisinha masculina.
- **Previne contra um número considerável de IST!**
  - Gonorreia, HIV, herpes, clamídia...
- Não devem ser usados os preservativos femininos e masculinos ao mesmo tempo, já que gera atrito e aumenta o risco de ruptura.
- O anel externo da camisinha feminina deve ser torcido para evitar extravasamento de sêmen.

b) Diafragma



- É efetivo quando utilizado em conjunto com um gel espermicida, o qual deve ser aplicado na cúpula e ao longo da borda.
- A cúpula deve ser posicionada de tal forma que separe as estruturas uterinas do canal vaginal e conseqüentemente, do pênis (o agente espermicida deve ficar “de frente” para o colo uterino).
- O tamanho do diafragma e a flexibilidade da mola devem ser individualizados, portanto, o diafragma está disponível apenas por prescrição médica!
- Deve ocorrer reaplicação de espermicida de 6 em 6 horas.
- Não deve ser removido durante pelo menos seis horas depois da relação sexual
- O anel pode aumentar a incidência de infecções urinárias, por produzir leve irritação ureteral quando posicionado



**FIGURA 38-7** Um diafragma em posição cria uma barreira física entre a vagina e o colo do útero.

### 5) Métodos com base na consciência da fertilidade

- Buscam identificar os dias férteis do ciclo, visando a abstinência sexual durante esses.
- **Possuem eficácia limitada!**
- Método da tabela → as mulheres devem evitar ter relações sexuais desprotegidas durante os dias 8 a 19 do ciclo. Para ser bem sucedidos, as mulheres devem apresentar um ciclo regular de 26 a 32 dias.
- Método do ritmo do calendário → tem como pré requisito a contagem do número de dias nos ciclos menstruais mais curto e mais longo em um período de 6 a 12 meses. Então, subtraem-se 18 dias do ciclo menstrual mais curto para achar o primeiro dia fértil e 11 dias do ciclo menstrual mais longo para identificar o último dia fértil. **Não é confiável!**
- Método do ritmo da temperatura → a mulher costuma ter um aumento de 0,2°C na temperatura corporal antes da ovulação. Para eficácia máxima, a mulher deve se abster da relação desde o primeiro dia do ciclo até o terceiro dia após o aumento de temperatura.
- Método do muco cervical/Billings → o muco cervical é alterado durante diferentes momentos do ciclo menstrual. A abstinência é necessária desde o início da menstruação até quatro dias depois da identificação do muco deslizante (elástico e transparente). A mulher também pode usar o raciocínio de não realizar relações sexuais caso seja observado muco no dia da relação planejada ou um dia antes.
- Método Simpatotérmico → Combina todos os métodos supracitados. Não há evidências que sustentem o aumento de eficácia em relação aos outros métodos.

### 6) Espermicidas

- São ideais para mulheres que necessitam de proteção temporária.
- Agem por proporcionar uma barreira física e química à penetração do sptz no óvulo.
- Devem ser depositados em contato com o colo uterino, pouco antes do início da relação sexual. Apresentam eficácia máxima em um período de 60 minutos. Deve-se evitar a ducha por no mínimo 6 horas após a relação sexual
- **O uso inconsistente do método é o principal responsável por sua baixa eficácia e altas taxas de gravidez por trás desse.**

### 7) Esponja contraceptiva

- cobre o colo do útero, absorve o sêmen por ser uma esponja (“barreira”) e apresenta intensa ação espermicida.
- Deve permanecer na posição por 6 horas após a relação sexual
- É menos efetiva do que o diafragma e os preservativos.

A **síndrome do choque tóxico** é um quadro de choque (febre, hipotensão, confusão mental...), causada por infecção de *Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus pyogenes*, que pode estar relacionado com o uso prolongado de absorventes ou contraceptivos internos.

- Não se recomenda a sua utilização durante menstruação ou no puerpério (período que ocorre após o parto até que os órgãos genitais voltem a sua condição “normal”).

### 8) Contracepção de emergência

- Reduzem drasticamente a chance de gravidez após uma relação sexual desprotegida.
- **Método Yuzpe** → a primeira dose da pílula deve ser ingerida em até 72 horas após a relação sexual (porém até 120 horas após consegue evitar a gravidez), sendo que a segunda dose deve ser tomada 12 horas depois.
  - São utilizados métodos hormonais mistos, de apenas progesterona ou modulador do receptor da progesterona (Ella)
  - **Atuam inibindo ou atrasando a ovulação**
  - Reduzem o risco de gravidez em até 94%, sendo mais efetivos o quanto mais cedo forem utilizados.
  - **Náusea e vômito são os principais efeitos colaterais** → prescrição de antiemético, tomar outra dose se vomitar em menos de 2 horas após tomar uma dose.
- **Diu-Co** → Fornece contracepção por 10 anos e é um método contraceptivo de emergência extremamente efetivo, sendo que mesmo se colocado 5 dias após a relação sexual desprotegida, apresenta uma falha de 0,1%.

### 9) Contracepção no Puerpério

- Mulheres que estão amamentando apresentam um menor risco de engravidar, pois a ovulação é improvável nas primeiras 10 semanas (sinais neuronais durante a amamentação inibem a secreção de GnRH e geram picos de prolactina, o que permite a manutenção da amamentação, pois os elevados níveis de estrógeno e progesterona, presentes durante o parto, levam a inibição da lactação durante a gravidez)
- **Não utilizar** → contraceptivos de progesterona, DIU's, COCs (podem reduzir a duração da produção de leite e o risco de TEV é aumentado quando sua administração é iniciada logo após o parto).

### 7) Discutir se o tratamento seria distinto caso a paciente desejasse engravidar

- O tratamento empregado para a paciente, que não desejava engravidar no momento, foi feito por meio de COC's.
- Caso ela desejasse engravidar, o tratamento poderia ser feito com agentes sensibilizadores de insulina, como a metformina.