



SAÚDE DA MULHER

Edição II

Autores Principais
AMANDA BRANDÃO LOPES
LAIS ASSUNÇÃO VILEFORT

P
EDITORA
PASTEUR

SAÚDE DA MULHER

Edição II

Autores Principais

AMANDA BRANDÃO LOPES
LAIS ASSUNÇÃO VILEFORT



2022

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
MSc. Aline de Oliveira Brandão
(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)
MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)
Dr. Everton Dias D'Andréa
(University of Arizona/USA)
Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)
MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dra. Kátia da Conceição Machado
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)
Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
MSc. Renan Monteiro do Nascimento
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

L864 LOPES, Amanda Brandão.
Saúde da Mulher/ Lopes, A.B. & Vilefort, L.A. - Irati:
Pasteur, 2022.
1 livro digital; 176 p.; ed. II; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-815-4926-8
<https://doi.org/10.29327/564663>
1. Medicina 2. Ciências da Saúde 3. Mulher
I. Título.

CDD 610
CDU 612.6

PREFÁCIO

O Livro Saúde da Mulher surgiu como um projeto que engloba as principais doenças e abordagens terapêuticas da medicina voltada ao sexo feminino. Uma ampla discussão foi criada na escolha e desenvolvimento dos capítulos que estariam presentes nesta primeira edição. Com todo esse cuidado, o livro apresenta uma leitura fluida, organizada em uma sequência lógica, o que facilita a compreensão do estudante ou profissional da área. Portanto, esta primeira edição espera fornecer conhecimento para os leitores, sejam eles da área Ciências da Saúde ou apenas amantes do tema.

Dr. Guilherme Barroso L. De Freitas
Professor Dpto. Bioquímica e Farmacologia
UFPI



Capítulo 1	
CONSULTA GINECOLÓGICA	1
Capítulo 2	
ANTICONCEPÇÃO	12
Capítulo 3	
INFERTILIDADE	20
Capítulo 4	
SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL	29
Capítulo 5	
DOR PÉLVICA CRÔNICA EM MULHERES	38
Capítulo 6	
DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA	47
Capítulo 7	
SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL	55
Capítulo 8	
SIFILIS GESTACIONAL	65
Capítulo 9	
INCONTINÊNCIA URINÁRIA	72
Capítulo 10	
NEOPLASIAS DE OVÁRIO E DE TUBA UTERINA	81
Capítulo 11	
LESÕES INTRAEPITELIAL NO COLO UTERINO	91
Capítulo 12	
ENDOMETRIOSE: ASPECTOS CLÍNICOS E SOCIAIS	103
Capítulo 13	
MIOMAS UTERINOS	111
Capítulo 14	
BIOLOGIA MOLECULAR DO CÂNCER CERVICAL	120
Capítulo 15	
PAPEL DO HPV NA GÊNESE DAS LESÕES PRÉ-MALÍGNAS DO COLO DO ÚTERO	131
Capítulo 16	
ABORDAGENS SOBRE HISTERECTOMIA E LESÃO DE URETER	144
Capítulo 17	
AMENORREIAS	151
Capítulo 18	
CLIMATERIO	156
Capítulo 19	
ALZHEIMER E OUTRAS DEMÊNCIAS	162



Capítulo 1

CONSULTA GINECOLÓGICA

ANA FLÁVIA VAZ BRANCO BECKER¹
BERNARDO PARISH BERNARDES¹
BRUNA ROCHA LOPES¹
ISABELLA VILLAR AGUIAR¹

¹Discente – Medicina na Universidade Federal de Juiz de Fora.

Palavras-chave: Mulher; Saúde da Mulher; Ginecologia.

INTRODUÇÃO

Dentre os usuários assistidos na Estratégia de Saúde da Família, destacam-se as mulheres, que comumente constituem o grupo que mais procura e utiliza os serviços disponibilizados na Atenção Básica (PILGER *et al.*, 2021). Elas representam cerca de 51% da população, equivalendo a 97 milhões de pessoas. Não obstante, as mulheres em idade reprodutiva, ou seja, de 10 a 49 anos, representam 65% do total da população feminina, configurando um segmento social importante para a elaboração das políticas de saúde (IBGE, 2018).

Apesar da alta prevalência do sexo feminino na população, a distribuição dos óbitos ocorre de forma diferenciada entre homens e mulheres. Estudos apontam que a população feminina nas faixas etárias abaixo de 60 anos apresenta taxas de mortalidade menores que a masculina, tanto geral como por causas específicas (MOURA *et al.*, 2016; MS, 2017; ALVES, 2021).

No Brasil, a distribuição dos óbitos masculinos em 2010 foi de 7,9% entre os homens com menos de 20 anos, 37,7% entre os homens entre 20 e 59 anos e 54,4% entre os homens com mais de 59 anos. Entre as mulheres, os valores foram de 6,5%, 23,3% e 70,2% respectivamente, para as mesmas faixas etárias (MS, 2012).

Embora as mulheres apresentem menores taxas de mortalidade, quando comparadas aos homens, é importante analisar os problemas de saúde mais frequentes nesse grupo populacional, para aprimoramento das intervenções dos programas de saúde especificamente dirigidos a elas.

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020 ocorreram 1.762 óbitos de mulheres em Minas Gerais por neoplasia da mama, sendo a primeira causa de morte por câncer no sexo feminino. Para cada

ano do triênio 2020-2022, o INCA estima a ocorrência de 8.250 casos novos de câncer da mama feminina. Já para câncer do colo do útero no ano 2019 ocorreram 452 óbitos, sendo a 6ª causa de morte por câncer no estado. Para o mesmo período, é estimado a ocorrência de 1.270 casos novos de câncer do colo do útero em mulheres mineiras (INCA, 2020).

Entretanto, apesar da alta prevalência dos agravos à saúde dessa população, foi somente a partir das primeiras décadas do século XX, que a atenção à saúde da mulher passou a fazer parte das políticas públicas de saúde no Brasil, sendo limitada, nesse período, às demandas relativas à gravidez e ao parto (FREITAS, 2009).

Nas décadas de 30, 50 e 70, os programas se traduziam em uma visão restrita sobre a mulher, baseada em sua especificidade biológica e no seu papel social de mãe e doméstica, responsável pela criação, pela educação e pelo cuidado com a saúde dos filhos e demais familiares, sendo esse conceito amplamente criticado pelos movimentos feministas da época (MS, 2004). Em 1984, portanto, o Ministério da Saúde elaborou o Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM), marcando, sobretudo, uma ruptura conceitual com os princípios norteadores da política de saúde das mulheres (MESQUITA, 2010).

A PAISM incorporou como princípios e diretrizes as propostas de descentralização, hierarquização e regionalização dos serviços, bem como a integralidade e a equidade da atenção. Dessa forma, foi adotado políticas e medidas para permitir o acesso da população feminina aos meios de contracepção, objetivando integralizar essa assistência, incorporando medidas educativas, preventivas, de promoção, diagnóstico, tratamento e recuperação nos âmbitos da ginecologia; pré-natal, parto e puer-

pério; climatério; planejamento familiar; doenças sexualmente transmissíveis e câncer de mama e colo de útero (MS, 2004; FREITAS, 2009; FORMIGA FILHO, 1999).

A mulher, a partir de então, passa a ser vista em sua completude, como sujeito autônomo e participativo no processo de decisão para a formulação de políticas públicas, tendo em vista que à medida que a mulher é incluída nesse processo, há garantia do atendimento de suas reais necessidades aumentando a qualidade da assistência.

No contexto da assistência integral à saúde da mulher, a consulta ginecológica vem demonstrando-se como um espaço imprescindível no cuidado à paciente, pois é o momento em que são entendidos e estudados os fatores reprodutivos, endócrinos, degenerativos, psíquicos e emocionais inerentes à mulher. Assistir integralmente as mulheres de forma digna, humanizada e holística requer um atendimento focado no encontro, na conversa e na atitude do profissional da saúde que busca com prudência reconhecer, para além das demandas explícitas, as necessidades daquela paciente (LIMA, 2007). A humanização e a qualidade da atenção em saúde são condições indissociáveis e essenciais para que as ações de saúde se traduzam na resolução dos problemas identificados, na satisfação das usuárias, no fortalecimento da capacidade das mulheres frente à identificação de suas demandas, no reconhecimento e reivindicação de seus direitos e na promoção do autocuidado (AYRES, 2006). Humanizar é muito mais do que tratar bem ou de forma amigável, devendo ser consideradas questões de acessibilidade ao serviço nos três níveis da assistência, provisão de insumos e tecnologias necessárias, formalização de sistemas de referência e contrarreferência, disponibilidade de informações e orientações e participação na avaliação dos serviços (MS, 2004; COELHO, 2009).

Nessa perspectiva, compreende-se a importância das práticas de cuidado dirigidas à saúde da mulher como estratégia de promoção e melhoria da saúde da população.

Anamnese

Durante a anamnese serão coletados os dados relevantes para a posterior formulação das hipóteses diagnósticas e condutas necessárias. É nesse momento inicial em que começa a ser estabelecida a relação médico-paciente, a qual deve ser pautada em confiança e confidencialidade, especialmente em consideração ao fato de que a mulher terá sua intimidade abordada. Dessa forma, a paciente pode se sentir segura para ser honesta, ampliando as chances de que a problemática existente seja adequadamente abordada e solucionada (CARRARA *et al.*, 1998; DRUSZCZ *et al.*, 2014; SIMÕES *et al.*, 2019).

A consulta deve ser pautada em respeito mútuo, compreensão, e escuta atenta por parte do médico, sendo fundamental informar à paciente que seus relatos terão sigilo e somente poderão ser compartilhados com familiares mediante sua direta autorização.

Além disso, é determinante a boa capacidade de comunicação médica, a qual inclui, além da fala, o olhar e a linguagem corporal, garantindo assim que a paciente se sinta acolhida e confortável para compartilhar os detalhes de sua intimidade (CARRARA *et al.*, 1998; DRUSZCZ *et al.*, 2014; URBANETZ *et al.*, 2019).

Dentre as etapas da anamnese tem-se:

Identificação

São colhidos dados como nome, idade, cor, naturalidade e procedência, estado civil e nome do parceiro, religião e profissão.

Tais informações auxiliam na criação do vínculo com a paciente e orientam o médico na

identificação de determinadas patologias de acordo com suas prevalências (CARRARA *et al.*, 1998; DRUSZCZ *et al.*, 2014; URBANETZ *et al.*, 2019).

Queixa Principal

Deve ser realizada a transcrição da fala da paciente e, nem sempre, o motivo da consulta ginecológica corresponderá a uma doença, podendo consistir de questões preventivas ou aconselhamento, por exemplo (DRUSZCZ *et al.*, 2014).

História da Doença Atual

Baseia-se em uma análise ampla das queixas referidas. Assim sendo, faz-se um histórico das manifestações clínicas apresentadas pela paciente até o momento da consulta, detalhando-se cronologia, intensidade, evolução, fatores de alívio e de agravo e condições associadas, incluindo-se uso de medicamentos, além de tratamentos anteriores possivelmente relacionados.

Interrogatório Sintomatológico

Fundamental pois, uma queixa supostamente ginecológica, pode ter origem na realidade em outro sistema. Além da revisão dos sistemas, deve-se interrogar sobre funções excretoras, sono, apetite, presença de febre e alterações de peso, os quais podem ser essenciais para o raciocínio diagnóstico.

Cabe destacar que, muitas vezes, o ginecologista será a referência de profissional de saúde da mulher, sendo o único médico consultado regularmente por ela. Dessa forma, torna-se ainda mais imperioso que seja feita uma análise global e integral da paciente em vista da detecção de alterações em outros sistemas e de fatores de risco para doenças importantes.

Antecedentes Pessoais e Familiares

Deve-se questionar acerca de patologias prévias e atuais e seus tratamentos, alergias, vacinação, cirurgias e internações, transfusões sanguíneas e uso de medicamentos. A história familiar deve abordar doenças presentes nos familiares e o histórico familiar de câncer, especialmente ginecológicos, incluindo a idade de surgimento das neoplasias (CARRARA *et al.*, 1998; DRUSZCZ *et al.*, 2014; URBANETZ *et al.*, 2019).

Antecedentes Ginecológicos

O interrogatório inicia-se pela idade da menarca, a qual normalmente ocorre entre 10 a 16 anos de idade, com uma média de 12 anos e do surgimento dos caracteres sexuais secundários. Em seguida, deve-se registrar a data da última menstruação (DUM) e, em caso de menopausa, anota-se a idade correspondente à DUM, além do questionamento acerca do uso de terapia hormonal atual ou pregressa (DRUSZCZ *et al.*, 2014; URBANETZ *et al.*, 2019).

Os ciclos menstruais devem ser registrados contendo o intervalo entre as menstruações, normalmente de 28 dias, podendo variar entre 21 e 35 dias; duração do fluxo menstrual, com média de 4 a 5 dias, podendo variar entre 3 a 8 dias; e a quantidade de sangue perdido, a qual oscila entre 20 a 80 ml, podendo ser calculada de forma subjetiva por meio da quantidade de absorventes ou tampões vaginais utilizados. A cor tem de ser vermelho escuro, com aspecto fluido e sem a formação de coágulos.

Investiga-se também a presença de dismenorréia, síndrome da tensão pré-menstrual (SPM), e demais sintomas pré-menstruais ou menstruais, tais como ingurgitamento mamário, mastalgia, distensão abdominal e dor do meio, correspondente a irritação peritoneal decorrente de sangramento advindo da rotura do folículo

ovulatório (CARRARA *et al.*, 1998; DRUSZCZ *et al.*, 2014).

Antecedentes Sexuais

Nessa etapa, é fundamental uma postura neutra e respeitosa por parte do médico, especialmente por envolver questões íntimas e possíveis desajustes conjugais.

Deve-se, inicialmente, anotar a idade da sexarca. Em seguida, questiona-se acerca de atividade sexual, detalhando-se aspectos como ritmo, libido, prazer, orgasmo, dispareunia, sinusorragia, e práticas sexuais variadas, tais como sexo anal, oral, e uso de objetos. Destaca-se ainda a importância de se conhecer o número prévio de parceiros, a ocorrência de doenças sexuais prévias e o uso de métodos anticoncepcionais, incluindo seus efeitos positivos e negativos, possíveis falhas, além de preferências (CARRARA *et al.*, 1998; DRUSZCZ *et al.*, 2014; URBANETZ *et al.*, 2019).

A presença de corrimento vaginal também deve ser investigada, caracterizando tempo de duração, quantidade, coloração, odor, variações com o ciclo menstrual, tratamento utilizado e seu resultado. Por fim, pesquisa-se acerca de alterações vulvares, como prurido, tumores ou outras como fístulas e prolapsos (CARRARA *et al.*, 1998).

Antecedentes Obstétricos

O registro desta etapa inclui o número de gestações, duração de cada gravidez, tipos de partos, se normais ou cesáreos, ocorrência de prematuridade, peso dos filhos ao nascer, número de abortos, se seguidos ou não de curetagem, evolução do puerpério, amamentação e por quanto tempo ela se deu. Deve-se anotar a idade do primeiro e do último parto e questionar

acerca de intercorrências relacionadas ao ciclo gravídico-puerperal, incluindo-se diabetes, hipertensão arterial, hemorragias, restrição de crescimento intraútero, além de outros problemas clínicos e, em caso de decesso fetal, relatar a causa da morte do feto.

História Social

Pergunta-se acerca de tabagismo e, se presente, a quantidade, o tempo, e, se já cessou o hábito, há quanto tempo, devido ao maior risco, dentre outros diversos acometimentos, de tumor de colo uterino, tromboembolismo, prematuridade e restrição de crescimento intrauterino.

Quanto ao etilismo e uso de drogas ilícitas, indaga-se sobre uso, quantidade, tipo, duração do hábito e a via de administração (CARRARA *et al.*, 1998; DRUSZCZ *et al.*, 2014).

Exame Físico

O exame físico tem o potencial de fornecer informações de suma importância para a construção do raciocínio clínico. Por isso, cabe ao examinador tomar uma série de medidas para garantir que os achados da avaliação sejam mais fidedignos. O local do exame deve estar previamente preparado e equipado, sendo imprescindível a privacidade e o conforto da paciente. A presença ou não de um acompanhante, bem como a de outros profissionais de saúde, deve estar sujeita à aceitação da paciente (PIAZZA & TEIXEIRA, 2002).

Antes de iniciar a avaliação, é necessário orientar a paciente a vestir a camisola de exame corretamente e realizar o esvaziamento vesical.

A **Tabela 1.1** apresenta um modelo de ficha médica utilizada em Serviço de Ginecologia.

Tabela 1.1 Tabela: Modelo de ficha médica utilizada em Serviço de Ginecologia – Anamnese

Identificação

Nome: _____ Estado Civil: _____
Idade: _____ Profissão: _____
Raça: _____ Religião: _____

Queixa Principal

História da Doença Atual:

Interrogatório Sintomatológico:

Antecedentes Pessoais:

Antecedentes Familiares:

Antecedentes Ginecológicos:

Menarca: _____ Telarca: _____
Ciclos menstruais prévios: _____
DUM: _____
Ciclos menstruais atuais com intervalos e duração: _____
Sintomas pré-menstruais: _____

Antecedentes Obstétricos:

Número de gestações: _____ Data do último parto: ___/___/____
Partos normais () Partos cesáreos () Abortamentos ()
Abortamentos espontâneos () Provocados () Puerpérios normais () Complicados ()
Amamentação (quantas vezes, período e/ou complicações): _____

Antecedentes Sexuais:

Atividade sexual: Sim () Não () Idade da sexarca: _____
Número de parceiros sexuais: _____ Libido: _____
Orgasmo: _____ Dispareunia () Sinusorragia ()
Anticoncepção: Sim () Não () Método utilizado: _____

Secreções Vaginais:

Características – períodos – recorrências etc: _____
Número de episódios do corrimento: _____
Tratamentos anteriores: _____

História Social:

Fonte: Adaptado de URBANETZ *et al.*, 2019.

Exame Geral

O exame físico ginecológico começa com o exame físico geral. Deve-se sempre atentar para a ectoscopia e o estado geral da paciente. É fundamental a coleta de dados como altura, peso e temperatura, seguida da inspeção das mucosas e palpação de linfonodos cervicais.

Revisa-se em seguida os sistemas da paciente, a começar pela ausculta cardíaca, palpação de pulsos e aferição de pressão arterial, seguida da ausculta pulmonar. Avalia-se, por fim, os membros, em especial os inferiores. Durante todas as etapas do exame físico, o

examinador deve estar atento para a presença de possíveis regiões de edema, varizes, úlceras, infecções cutâneas e sinais flogísticos (DRUSZCZ *et al.*, 2014).

Exame das Mamas

O exame físico ginecológico começa pelo exame das mamas. A paciente deve estar sentada, com o examinador à sua frente. A inspeção começa com a avaliação ectoscópica estática da forma, simetria, volume, mobilidade, retrações e abaulamentos, bem como circulação venosa, aspecto da papila e das aréolas e modi-

ficações cutâneas. Então, pede-se que a paciente eleve os braços acima da cabeça para realização da inspeção dinâmica, que pode facilitar a visualização de assimetrias e a identificação de comprometimento muscular (FERNANDES *et al.*, 2019).

Em seguida, é iniciada a avaliação dos linfonodos axilares e supraclaviculares, a ser feita com a paciente ainda sentada. O examinador deve apoiar o braço da paciente garantindo que ele esteja relaxado para palpar com a mão espalmada a região. Para a palpação da região supraclavicular, utiliza-se as falanges distais. Linfonodos que não demandam maior investigação têm caráter fibroelástico e móvel (BICKLEY *et al.*, 2022).

Então, segue-se à palpação mamária, com a paciente em decúbito dorsal com as mãos atrás da cabeça. A palpação deve ser feita por quadrantes, começando superficial, com a mão espalmada e leve pressão contra o gradil costal, seguida de uma inspeção mais profunda, que pode ser feita com a região palmar dos dedos (técnica de Bloodgood) ou com as falanges distais (técnica de Velpeaux). Por fim, realiza-se a expressão papilar, ordenhando cada quadrante com o polegar da periferia para o centro e fazendo a expressão com os indicadores (PORTO & PORTO, 2019).

Exame do Abdome

O próximo passo é o exame abdominal, a ser feito com a paciente em decúbito dorsal para avaliar inicialmente as características externas como forma, distensão, cicatrizes e abaulamento. Na ectoscopia, é importante analisar o padrão de distribuição dos pelos, marcas e lesões na pele, circulação colateral e movimentos. Durante a palpação, deve-se buscar visceromegalias e massas, avaliando sua consistência, dimensões, mobilidade, superfície e sensibilidade. Após a palpação, é feita a percus-

são seguidas da ausculta por quadrantes (LASMAR *et al.*, 2017).

Exame Ginecológico

O exame ginecológico deve ser realizado em posição de litotomia em mesa ginecológica e, em algumas situações pode ser necessário que a paciente fique em posição maometana. Inicia-se fazendo o exame genital externo, em que se avalia os aspectos anatômicos da vulva, além de padrão de pilificação e pesquisa de trofismo através da tração da pele dos grandes lábios com movimento de pinça. Afastando os grandes lábios, observa-se então o clitóris, a uretra, o intróito vaginal e as carúnculas himenais (LASMAR *et al.* 2017).

Para iniciar a inspeção vaginal, afasta-se os grandes e pequenos lábios, solicitando que a paciente realize a manobra de Valsalva. Além de evidenciar ruptura perineal, é possível identificar distopias como cistocele, retocele e prolapso uterino.

O próximo passo do exame físico é o toque vaginal, a começar pelo unidigital. Nele, é feita a expressão da uretra, com sua ordenha feita pelo canal vaginal, de sua parede anterior. Em seguida, é feita a palpação de glândulas de Skene e Bartholine e a palpação das paredes vaginais, avaliando sua elasticidade, capacidade, extensão, superfície, irregularidades, sensibilidade e temperatura. Em seguida, realiza-se o toque bidigital, para avaliar o colo uterino, verificando sua orientação, forma, volume, superfície, consistência, comprimento, sensibilidade, mobilidade, aspecto do orifício externo e lacerações (BICKLEY *et al.*, 2022).

Após o exame de toque, é feito o exame com espéculo, que deve ser inserido com a mão direita em posição diagonal, com a mão esquerda auxiliando no afastamento dos pequenos e grandes lábios. O exame deve avaliar o aspecto da parede vaginal e do colo do útero e

a presença de secreção patológica através do teste de KOH. Este é o momento também de coletar a colpocitologia oncótica. Em seguida, realiza-se o teste de Schiller, aplicando-se Lugol na região do colo do útero. O teste é positivo se houver regiões não coradas pelo iodo presente na solução, indicando suspeita de algum acometimento (DRUSZCZ *et al.*, 2014; FERNANDES, 2019).

Por fim, realiza-se a palpação bimanual, empurrando-se o útero pelo fundo do saco vaginal e palpando o fundo uterino na porção inferior do abdome, buscando conhecer mais sobre a posição, o contorno e o volume do útero (PASSOS *et al.*, 2017).

Exames Laboratoriais

Os exames complementares laboratoriais são fundamentais para o seguimento e acompanhamento das pacientes da Ginecologia. No entanto, cabe sempre salientar que é imprescindível a realização de uma entrevista minuciosa e de um exame físico cauteloso, podendo guiar quais exames laboratoriais deverão ser solicitados e quais são mais adequados para as queixas da paciente. Não existe uma regra para a solicitação de exames laboratoriais e, dessa forma, serão introduzidas sugestões de exames de rotina, assim como uma breve discussão acerca de hormônios plasmáticos.

Exames Laboratoriais de Rotina

Inicialmente, segundo a Federação Internacional de Ginecologia (FIGO), toda e qualquer paciente com queixa ginecológica deve ser submetida a uma avaliação laboratorial contendo Hemograma Completo, Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TPPA), contagem de plaquetas e β -HCG. Dessa forma, possibilita-se a análise minuciosa de sangramentos ativos, perdas volêmicas expressivas relacionadas ao

período menstrual ou a patologias associadas (MUNRO, 2011).

Outrossim, caso a análise clínica indique alguma condição cronicada ou haja a suspeita de demais doenças associadas, pode-se solicitar as dosagens séricas do Hormônio Tiroestimulante (TSH), T4 livre, Paratormônio (PTH) e Prolactina que são marcadores de disfunções tireoidianas e paratireoidianas comumente relacionadas a disfunções ginecológicas.

Deve-se, também, cogitar sempre a análise da função hepática, renal e do balanço hidroeletrolítico associado. Assim, respalda-se a solicitação de Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT), verificando a existência de algum dano ou lesão hepática; solicitação de Ureia e Creatinina, avaliando a função renal das pacientes (fundamental caso seja necessário realização de exame de imagem contrastado ou uso de fármacos); dosagem sérica de eletrólitos, como Sódio e Potássio, complementando a função renal (PASSOS *et al.* 2017).

Sorologias

Em pacientes com vida sexual ativa ou no diagnóstico/seguimento de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), preconiza-se o rastreio através da sorologia para HIV (anti-HIV), sífilis (VDRL), Hepatite B (Anti-HBS e HBSAg – pode-se complementar a pesquisa de acordo com a positividade de tais marcadores) e Hepatite C (Anti-HCV) (PASSOS *et al.* 2017).

Na vigência ou suspeita de demais ISTs, deve-se investigar sorologias ou demais exames complementares conforme suspeitas direcionadas pela história clínica.

Hormônios Plasmáticos

A solicitação da dosagem sérica de hormônios plasmáticos é fundamental na suspeita de

distúrbios endocrinometabólicos, irregularidades de ciclo menstrual, dificuldade para engravidar/infertilidade e abortos recorrentes.

Assim, sob tais condições, respalda-se a solicitação de Estradiol, Hormônio Folículo Estimulante (FSH), Hormônio Luteinizante (LH), Progesterona, os quais podem ser complementados de acordo com a história clínica, evolução do caso e resultados dos exames complementares (PASSOS *et al.* 2017).

Ressalta-se que a dosagem sérica hormonal é fundamental perante a existência de queixas ginecológicas ou sistêmicas, não havendo necessidade de rastreio em pacientes assintomáticas.

Logo, torna-se evidente que uma entrevista bem conduzida e com uma relação médico-paciente púria é fundamental para a desenvoltura adequada da consulta ginecológica. Assim, percebe-se que uma comunicação com linguagem simples e acessível, explanação clara de todas as etapas a serem realizadas, além do cuidado e resolução de todas as dúvidas emergentes, faz com que a consulta seja bem sucedida, podendo corresponder a todas as expectativas.

Aconselha-se que o raciocínio clínico seja aplicado da forma mais condizente e eficaz possível, extraindo todas as relevâncias encontradas na entrevista, exame físico e exames complementares. Dessa forma, torna-se imprescindível uma conduta que inclua todos os recursos e equipamentos disponíveis, concluindo a consulta com a mais completa orientação que se puder oferecer à paciente, sanando todas os possíveis questionamentos da mesma e de acompanhantes presentes.

Caso seja feita alguma prescrição, é fundamental que a paciente entenda o uso dos medicamentos e, caso seja solicitado algum exame complementar, é dever do profissional explicar como será feita a preparação e qual o intuito do procedimento solicitado.

Deve-se acordar quando serão feitas as consultas de retorno, além da periodicidade em que as mesmas serão realizadas, evitando perda de seguimento. Portanto, objetiva-se uma abordagem que enfoque a promoção da saúde, além da solução de apreensões trazidas à consulta, conduzindo cada caso da maneira mais adequada e personalizada para cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, T.F & COELHO, A.B. Mortalidade infantil e gênero no Brasil: uma investigação usando dados em painel. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, P. 1259, 2021.
- AMESTOY, S.C. *et al.* Paralelo entre educação permanente em saúde e administração complexa. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 31, p. 383, 2010.
- ARAÚJO, L.U.A. *et al.* Avaliação da qualidade da atenção primária à saúde sob a perspectiva do idoso. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, p. 3521, 2014.
- ARAÚJO, P.T.B. & UCHÔA, S.A.C. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, p. 1107, 2011.
- AYRES, J.R.C.M. Cuidado e Humanização das Práticas de Saúde. In: DESLANDES, S.F. Huma-nização dos cuidados em saúde conceitos, dilemas e práticas. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2006.
- BICKLEY, L.S. *et al.* Bates Propedêutica médica. – 13 ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.
- BONATO, V.L. Gestão de qualidade em saúde: melhorando assistência ao cliente. *O Mundo da Saúde*, v. 35, p. 319, 2011.
- BRASIL. Lei nº 10.741, de 1 de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. Brasília DF., out., 2003. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/110.741.htm. Acesso em: 25 out. 2019.
- CARRARA, H.H.A. *et al.* Semiologia ginecológica. *Medicina, Ribeirão Preto*, v. 29, p. 80, jan./mar. 1996.
- COELHO, S. & PORTO, Y.F. Saúde da Mulher. Belo Horizonte: Nescon/UFMG, 2013.
- DRUSZCZ, R. M. B. *et al.* Semiologia ginecológica: o atendimento da mulher na atenção primária à saúde. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, v. 59, n. 3, p. 144, 2014.
- FERNANDES, C.E. *et al.*, Tratado de Ginecologia Febraso. – 1. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
- FIGUEIREDO, A.C.D. Consumo e gastos com psicotrópicos no Sistema Único de Saúde no estado de Minas Gerais: análise de 2011 a 2013. 63f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade de Brasília, Brasília, 2015.
- FORMIGA FILHO, J.F.N. Políticas de saúde reprodutiva no Brasil: uma análise do PAISM. In: GALVÃO L., DÍAZ J. Saúde sexual e reprodutiva no Brasil: dilema e desafios. São Paulo: Editora Hucitec/Population Council, 1999.
- FRANK, M.H. & RODRIGUES, N.L. Depressão, ansiedade, outros distúrbios afetivos e suicídio. In: FREITAS, L. *et al.* Tratado de geriatria e gerontologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- FREITAS, G.L. *et al.* Discutindo a política de atenção à saúde da mulher no contexto da promoção da saúde. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v. 11, p. 424, 2009
- GIUSTI, J.S. Automutilação : características clínicas e comparação com pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo. 184f. Tese (Doutorado em Ciências)- Universidade de São Paulo - São Paulo, SP, 2013.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas de gênero: indicadores sociais das mulheres no Brasil. Rio de Janeiro, 2018.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa>. Acesso em: 12 mai. 2022.
- LASMAR, R.B. *et al.* Anamnese e exame físico ginecológico. In: LASMAR, R.B. *et al.* Tratado de ginecologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 3-10, 2017.
- LIMA, J.O.R. *et al.* Aprendendo o cuidado humanizado: a perspectiva do graduando de enfermagem. *Cienc Cuid Saude*, v.6, p.11, 2007.
- LUI, L. & KEEFE, D.L. Nuclear transfer methods to study aging. In: Tollesfboll TO, editor. *Biological aging. Methods and protocols*. New Jersey: Humana Press; p. 191, 2007.
- MESQUITA, C.C. Saúde da mulher e redemocratização: ideias e atores políticos na história do PAISM. Dissertação (Mestrado em História das Ciências) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.
- MOURA, E.C. *et al.* Mortality in Brazil according to gender perspective, years 2000 and 2010. *Revista Brasileira de Epidemiologia* v. 19 p. 326, 2016.
- MS. Ministério da Saúde. Dados de Morbimortalidade Masculina no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/folder/dados_morbimortalidade_masculina_brasil.pdf. Acesso em: 12 mai. 2022.

MS. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: Princípios e Diretrizes. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2007/politica_mulher.pdf. Acesso em: 12 mai. 2022.

MS. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil, 2011: Uma análise da situação de saúde e vigilância da saúde da mulher. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2011.pdf. Acesso em: 12 mai. 2022.

MUNRO M. G., Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2204-8, 2011.

NUNES, E.D. Saúde coletiva: uma história recente de um passado remoto. In: CAMPOS, G.W.S. *et al.* (Orgs.). Tratado da saúde coletiva. São Paulo: Hucitec. p. 19, 2006.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Relatório mundial de envelhecimento e saúde. Genebra: OMS, 2015. Disponível em: <https://bitly.com/8tBd0>. Acesso em: 04 fev. 2021.

ONU. Organização das Nações Unidas. World Population Prospects 2019: highlights. Nova York: United Nations, 2019. Disponível em: <https://bitly.com/LN769>. Acesso em: 04 fev. 2021.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Depressão. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 23 mar. 2021.

PASSOS, E. P. *et al.* Rotinas em Ginecologia. – 7. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2017.

PIAZZA, M.J. & TEIXEIRA, A.C. Rotinas clínicas e cirúrgicas em ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

PILGER, C.H. *et al.* A saúde da mulher na atenção básica por uma perspectiva multiprofissional. In: BALK, RS. Práticas Integradas em saúde coletiva: um olhar para interprofissionalidade e multiprofissionalidade. 1. ed. Curitiba: Appris Ltda, 2021.

PORTO, C.C. & PORTO, A.L. Semiologia Médica – 8 ed. Rio de Janeiro – Guanabara Koogan, 2019.

SALVALAGGIO PR, COELHO MP, HIDALGO R, AFONSO RC, FERRAZ-NETO BH. Keep your eyes on the enzymes. Grading early allograft dysfunction in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17(6):S294-S294. [Apresentado no Simpósio Regional de Saúde; 2011 Jun 22-25; Brasília, BR]. 2011.

SHER, L. Psychiatric disorders and suicide in the COVID-19 era. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 113, p. 527, 2020a.

SHER, L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 113, p. 707, 2020b.

SIEGFRIED, N. & PARRY, C. Do alcohol control policies work? An umbrella review and quality assessment of systematic reviews of alcohol control interventions (2006–2017). *PLoS One*, v. 14, e.0214865, 2019.

SIMÕES, P.M. *et al.* Exame Clínico. In: PORTO C. C. Semiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1223, 2019.

TOLLESFBSOLL TO, editor. Biological aging. Methods and protocols. New Jersey: Humana Press; 2007.

TYBEL, D. 6 tipos de citação mais comuns em TCC. Guia da Monografia, 2017. Disponível em: <http://guiadamonografia.com.br/tipos-citacao/>. Acesso em: 05 abr. 2017

URBANETZ, A. A. *et al.* A Consulta Ginecológica. In: FERNANDES, C. E., de SÁ, M. F. S., editores. Tratado de ginecologia Febrasgo. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 118, 2019.



Capítulo 2

ANTICONCEPÇÃO

LEONARDO TERRA DE FREITAS CAMARGO TORQUATO¹
IGOR DENONI¹
MARIANA MIRANDA ESPÍRITO SANTO E SILVA²
RAFAELA SAULLO GONÇALVES³

¹Discente - Medicina pela Faminas-BH

²Discente – Medicina pela UNIFAA Valença

³Discente - Medicina pela UNIPAC JF

Palavras-chave: *Contraception; Hormonal Contraception; Contraceptive Effectiveness.*

INTRODUÇÃO

A anticoncepção permite que a mulher decida quantos e em qual momento deseja ter filhos. Para isso, são ofertadas a elas diversas medidas contraceptivas e progestacionais para que alcance o método com menor risco e melhor benefício para alcançar esse fim. Os métodos contraceptivos podem ser divididos em comportamentais, de barreira, hormonais e definitivos de esterilização. Os métodos comportamentais apresentam índice de falha mais altos quando comparado aos outros métodos, visto que são dependentes de variações individuais biológicas e comportamentais do casal. Nesse tipo de método incluem a tabelinha, o método da temperatura basal, o método de Billings, o coito interrompido e o método sintotérmico. As estratégias de anticoncepção de barreira (preservativos, capuz cervical, diafragma, espermicida, esponja vaginal e dispositivo intrauterino) funcionam de forma mecânica ou química, impedindo assim a ascensão dos espermatozoides pelo sistema genital feminino e, em alguns métodos (preservativo, diafragma, capuz cervical e esponjas), também auxiliando na transmissão de IST's. Os métodos hormonais, também chamados de pílulas anticoncepcionais, podem ser combinadas com dois hormônios esteroides (estrogênio e proges-togênio) ou não (apenas progestogênio). As pílulas anticoncepcionais agem suprimindo a ovulação através da inibição da secreção hipotalâmica dos fatores liberadores de gonado-trofinas (GnRH), assim como a inibição da síntese de gonadotrofinas hipofisárias (FSH/LH), além de alterações endometriais, motilidade tubária e modificação do muco cervical. A laqueadura tubária, a vasectomia e o implante endotubário são métodos anticon-ceptivos definitivos e apresentam como os demais métodos supra-

citados, indicações e contraindicações para realização (DEHLENDORF, 2021).

Planejamento Familiar

A escolha de um método anticoncepcional é uma decisão complexa. Em linhas gerais, a prestação de cuidados de planejamento familiar é projetada para ajudar as pessoas a atingirem seus objetivos reprodutivos. No entanto, os dados sugerem que os cuidados de planejamento familiar não devem ter como foco único a prevenção da gravidez indesejada, pois isso não é consistente com as preferências de todas as pacientes ou necessário para otimizar os resultados de saúde. Em vez disso, o cuidado pode se concentrar em ajudar mulheres e homens a alcançarem seus resultados reprodutivos desejados, apoiando-os a tomar decisões informadas sobre sua fertilidade e uso de anticoncepcionais que estejam alinhados com suas preferências e objetivos reprodutivos (DEHLENDORF, 2021).

Métodos Comportamentais

Os métodos baseados na percepção da fertilidade (FAB) para prevenir a gravidez são baseados nas mudanças fisiológicas durante o ciclo menstrual e na vida funcional dos espermatozoides e óvulos. A paciente é instruída a entender quando está em seu período fértil, para que possa evitar relações sexuais vaginais ou usar um método anticoncepcional dependente do coito, como um preservativo. Esses métodos também são chamados de planejamento familiar natural. Como exemplo tem a tabelinha, o método da temperatura basal, o método de Billings, o coito interrompido e o método sintotérmico. Tendem a ser métodos com grandes índices de falha, pois dependem da motivação do casal e variações biológicas individuais (JENNINGS, 2020).

Estudos usando testes hormonais sensíveis e ultrassom estabeleceram que uma mulher é fértil de cinco dias antes da ovulação até as 24 horas após a ovulação. Em 95% dos ciclos menstruais, a ovulação ocorre nos quatro dias antes ou depois do ponto médio do ciclo, e em aproximadamente 30 por cento dos ciclos, a ovulação ocorre exatamente no ponto médio do ciclo (por exemplo, dia 14 em um 28 ciclo de dias, dia 15 em um ciclo de 30 dias). As secreções cervicais abundantes, claras, úmidas e elásticas ocorrem imediatamente antes, durante e imediatamente após a ovulação; assim, o dia da ovulação pode ser previsto observando as mudanças no corrimento vaginal que ocorrem ao longo de um ciclo menstrual típico de 28 dias. A sequência da mudança é menstruação; seguido por nenhuma secreção por 3 a 4 dias; seguido por secreções escassas, turvas e pegajosas por 3 a 5 dias; seguido por secreções abundantes, claras, úmidas e elásticas durante os 3 a 4 dias imediatamente antes, durante e imediatamente após a ovulação; e, finalmente, nenhuma secreção por 11 a 14 dias, quando começa o próximo período menstrual. Em um ciclo menstrual normal, a temperatura corporal basal é aproximadamente 0,5 ° C mais alto na fase lútea do que na fase folicular. O aumento da temperatura começa 1 ou 2 dias após o aumento do hormônio luteinizante e o aumento das concentrações de progesterona e persiste por pelo menos 10 dias. A elevação da temperatura identifica a ovulação retrospectivamente e, portanto, significa o fim, e não o início, do período fértil. Baseado nas alterações fisiológicas supracitadas, os métodos comportamentais são escolhidos (JENNINGS, 2020).

A tabelinha ou método de Ogino-Knaus baseia-se na abstinência sexual nos dias considerados férteis. Para isso, a mulher deve anotar 12 ciclos menstruais com padrão regular para determinar com maior precisão. Na prática, a

mulher observa o ciclo mais longo e o mais curto em um semestre a um ano. Do ciclo mais longo ela retira 11 dias e do mais curto ela retira 18 dias, sendo o intervalo entre esses dias do ciclo o período considerado fértil. O método de temperatura basal requer medidas diárias da temperatura oral, retal ou vaginal pela manhã e, quando essa se eleva, indica período ovulatório. Isso ocorre entre detrimento do efeito termogênico da progesterona. As infecções virais que causam aumentos de baixo nível na temperatura podem afetar tal variação de temperatura. O método de Billings baseia-se no exame diário do muco cervical e o método sintotérmico associa o método de muco cervical e de temperatura basal ou muco cervical e tabelinha (JENNINGS, 2020).

Métodos de Barreira

Esses métodos evitam que os espermatozoides em funcionamento entrem no trato reprodutivo feminino. Os métodos anticoncepcionais pericoitais controlados pela mulher incluem o diafragma, o capuz cervical, os espermicidas, a esponja, o dispositivo intrauterino e o preservativo feminino. O preservativo masculino é o principal contraceptivo pericoital controlado pelo homem (BARTZ, 2020).

Embora comumente considerados métodos de barreira, o diafragma, o capuz cervical e a esponja anticoncepcional funcionam em grande parte mantendo um reservatório de gel anticoncepcional contra o colo do útero. As espumas, géis, cremes, filmes ou supositórios espermicidas fornecem contracepção ao imobilizar os espermatozoides, criando assim uma "barreira" química contra o assentimento normal do esperma no trato genital superior (BARTZ, 2020).

As vantagens dos anticoncepcionais pericoitais incluem o fato de serem muito seguros, com complicações mínimas. Além de serem sem exposição hormonal, imediatamente efica-

zes, imediatamente reversíveis e podem ser usados em combinação com alguns outros métodos anticoncepcionais, incluindo preservativos masculinos, para melhorar a eficácia contraceptiva e/ou para prevenir a aquisição de infecções sexualmente transmissíveis (IST). As desvantagens da contracepção pericoital são que a taxa de falha é substancialmente maior do que com métodos hormonais, implantes subdérmicos ou esterilização e que tais métodos não apresentam os benefícios extra-contraceptivos dos anticoncepcionais hormonais (por exemplo, redução do sangramento menstrual e dismenorreia, redução do risco de câncer de ovário e endometrial). Além disso, os métodos do dispositivo que são dependentes de espermicida devem ser mantidos na vagina por seis horas após a relação sexual (BARTZ, 2020).

O diafragma é um dispositivo anticoncepcional feminino reutilizável que consiste em um copo macio em forma de cúpula com uma borda flexível. Seu uso não é tão popular quanto antes, provavelmente devido à maior eficácia anticoncepcional, maior conveniência, mais privacidade dos anticoncepcionais hormonais e anticoncepcionais reversíveis de ação prolongada (dispositivos intrauterinos e implante anticoncepcional) e melhor proteção contra doenças sexualmente transmissíveis proporcionada por preservativos masculinos e femininos. Os diafragmas de silicone resistem a temperaturas extremas e más condições de armazenamento e são mais inertes do que os preservativos masculinos de látex ou diafragmas, portanto, são menos propensos a causar sensibilidade no paciente ou reações alérgicas. Como resultado, os diafragmas de látex não são mais produzidos. Todos os diafragmas requerem o uso concomitante com um espermicida para maximizar a prevenção da gravidez. Idealmente, o diafragma é inserido na vagina menos de uma hora antes da relação sexual. Se colo-

cado mais de uma hora antes da relação sexual, outro aplicador cheio de espermicida fresco ou gel regulador de pH vaginal precisa ser inserido na vagina. Cada novo episódio de relação sexual enquanto o diafragma está colocado deve ser precedido pela inserção de um novo espermicida, e o diafragma deve permanecer no local por pelo menos seis horas após o último episódio de relação sexual para maximizar a eficácia. Deve ser removido até 24 horas após a colocação inicial para minimizar o risco de irritação vaginal e ITU (BARTZ, 2020).

O capuz cervical é um copo de silicone reutilizável que é descrito como semelhante a um chapéu de marinheiro. Como os diafragmas, os capuzes cervicais prendem os espermicidas contra o colo do útero para matar os espermatozoides e impedi-los de entrar no trato reprodutivo superior. O capuz cervical só é eficaz quando usado com um espermicida porque a função de barreira entre o capuz e o colo do útero não é muito seguro. O capuz cervical não é recomendado para uso durante a menstruação. O cuidado com o capuz cervical é semelhante ao do diafragma (BARTZ, 2020).

Os géis vaginais anticoncepcionais fornecem anticoncepção sob demanda matando ou imobilizando os espermatozoides. Esses produtos são inseridos antes da relação sexual vaginal, ou seja, não funcionam se inseridos após a relação sexual. O mecanismo de ação varia conforme o produto. Nenhuma das formulações é usada especificamente para proteção contra infecções sexualmente transmissíveis, mas o regulador de pH vaginal pode ser protetor contra algumas infecções. Em geral, para métodos contendo nonoxinol-9, o indivíduo insere o gel espermicida ou anticoncepcional na vagina e espera pelo menos 10 minutos antes da relação sexual para permitir que o produto se disperse (BARTZ, 2020).

A esponja vaginal anticoncepcional espermicida deve ser umedecida em água. A esponja, uma vez umedecida e inserida, pode ser usada para contracepção sem demora. Pode ser inserido até 24 horas antes da relação sexual, mas não deve ser usado por mais de 30 horas seguidas (até 24 horas de uso mais 6 horas após o último ato sexual). A mulher pode ter relações sexuais várias vezes durante as primeiras 24 horas após a colocação da esponja. Depois de removida, a esponja é descartada (não deve ser enxaguada). Não é reutilizável (BARTZ, 2020).

Métodos Hormonais

A contracepção hormonal combinada (estrogênio-progestágeno) está disponível como pílula oral, adesivo transdérmico ou anel vaginal e é altamente eficaz quando usada de forma consistente e correta. Os anticoncepcionais orais combinados de estrogênio-progestágeno (ACOCs), também conhecidos como pílulas anticoncepcionais, fornecem anticoncepção confiável, bem como vários benefícios não anticoncepcionais. Os ACOCs contêm um componente de estrogênio e uma ampla variedade de diferentes progestágenos. Todos os ACOCs são eficazes e têm vantagens e desvantagens semelhantes. Fatores a serem levados em consideração ao selecionar um incluem a experiência anterior de um paciente com anticoncepcionais, preferências do paciente, características clínicas, cobertura de seguro, considerações de segurança relativa (efeitos colaterais e riscos relativos podem variar com base na dose de estrogênio e tipo e dose de progesterona) e custo (ROE & BURKAMAN, 2021).

A principal eficácia contraceptiva dos anticoncepcionais hormonais é a supressão da ovulação pela inibição do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) do hipotálamo, bem como a inibição do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), e

interrupção do hormônio ciclo de aumento de LH. Esses efeitos são mediados por ambos os componentes progestógeno e estrogênio do ACOCs trabalhando sinergicamente, mas é a capacidade do estrogênio de suprimir o FSH e, assim, prevenir a foliculogênese que é provavelmente o mecanismo mais importante. Além disso, o componente de estrogênio estabiliza a produção de endométrio suficiente para manter um padrão de sangramento de retirada regular (controle do ciclo). Mecanismos adicionais relacionados à progestina que contribuem para o efeito anticoncepcional incluem os efeitos no endométrio (tornando-o menos adequado para implantação, exposição de progesterona cíclica ou diária de longo prazo leva à decidualização endometrial e eventual atrofia), espessamento do muco cervical (que se torna menos permeável à penetração dos espermatozoides) e comprometimento da motilidade tubária normal e peristaltismo (ROE & ALLEN, 2021).

Com base nos Critérios de Elegibilidade Médica dos EUA do CDC e nos Critérios de Elegibilidade Médica da OMS para Uso de Contraceptivos Categoria 4 de 2015, algumas condições médicas comuns representam um "risco inaceitável à saúde" para o início do anticoncepcional hormonal. Isso inclui a idade ≥ 35 anos e fumar ≥ 15 cigarros por dia, fatores de risco múltiplos para doença cardiovascular (como idade avançada, tabagismo, diabetes e hipertensão), hipertensão (sistólica ≥ 160 mmHg ou diastólica ≥ 100 mmHg), tromboembolismo venoso (TEV; a menos que esteja sob anticoagulação), doença isquêmica cardíaca conhecida, história de AVC, doença cardíaca valvar complicada (hipertensão pulmonar, risco de fibrilação atrial, história de endocardite bacteriana subaguda), câncer de mama atual, cirrose grave (descompensada), adenoma hepatocelular, enxaqueca com aura e diabetes mellitus de > 20 anos de duração ou

com nefropatia, retinopatia ou neuropatia (ROE & ALLEN, 2021).

Desde o desenvolvimento e aprovação da primeira pílula anticoncepcional oral combinada, a contracepção hormonal combinada de estrogênio-progestina evoluiu de formulações de altas doses de estrogênio (150 mcg) para doses muito baixas (10 e 20 mcg). Simultaneamente, os mecanismos de dosagem se expandiram para incluir os anéis vaginais e o adesivo transdérmico. Enquanto a maioria das mulheres são candidatas ao uso de ACOCs e se dão bem com eles, os perfis de segurança e efeitos colaterais devem ser considerados, já que as mulheres equilibram sua necessidade de longo prazo de controle de natalidade com o gerenciamento e tratamento de quaisquer condições médicas concomitantes. Além da alta eficácia contraceptiva, os anticoncepcionais têm muitas vantagens, incluindo reversibilidade rápida, regulação do sangramento menstrual, diminuição da perda de sangue menstrual e dismenorreia, bem como reduções em nível populacional no risco de câncer de ovário e endometrial. Os riscos e efeitos colaterais (sangramento de escape, amenorreia, tromboembolismo e risco cardiovascular. Além disso, de forma mais infrequente, náusea, sensibilidade mamária e dores de cabeça) são influenciados pelo tipo e dose de estrogênio e progesterona. O uso de ACOCs não parece resultar em mudança significativa de peso, seja ganho ou perda. Ao passo que o uso pode levar a um impacto negativo na libido em decorrência da supressão androgênica do ovário. Ademais, o uso de anticoncepcional pode atrasar ligeiramente o tempo até a concepção; no entanto, esse efeito é limitado aos primeiros meses após a descontinuação da medicação (KERNES & ALLEN, 2021).

Quanto a composição hormonal e dosagem, a maioria, mas não todos os anticoncepcionais combinados, contém etinilestradiol como o componente de estrogênio. Em geral, ACOCs de alta dose contêm ≥ 50 mcg de etinilestradiol ou seu equivalente, os de baixa dose contêm 20 a 35 mcg de etinilestradiol e os com dose ultrabaixa são aqueles com menos de 20 mcg de etinilestradiol. A designação de progestágenos de primeira, segunda, terceira e quarta gerações refere-se à quando o grupo de progestágenos foi introduzido no mercado, não por diferenças estruturais e fisiológicas. Em geral, os progestágenos de terceira e quarta gerações são menos androgênicos e têm menos efeitos colaterais do que os progestágenos de gerações anteriores (ROE & ALLEN, 2021).

Esses medicamentos podem ser iniciados a qualquer momento durante o ciclo, desde que a gravidez seja razoavelmente excluída. A melhor maneira é iniciar no primeiro dia da menstruação. Se um único comprimido for esquecido em qualquer parte da embalagem, as mulheres devem ser instruídas a tomar o comprimido esquecido assim que for notado e, em seguida, continuar a tomar um comprimido por dia conforme prescrito. Dependendo de quando ela se lembra do comprimido esquecido, ela pode acabar tomando dois comprimidos no mesmo dia. Nenhuma contracepção adicional é necessária porque uma pílula esquecida não reverte a supressão ovariana. As pílulas restantes devem ser tomadas no horário normal e a contracepção de reserva, como preservativos masculinos ou femininos, geralmente é necessária se duas ou mais pílulas hormonais consecutivas forem esquecidas (ROE, 2021).

As pílulas só de progestógeno (PSPs) são uma opção para mulheres que não podem ou preferem não usar anticoncepcionais contendo estrogênio. Além das pílulas orais, a anticoncepção só de progestógeno está disponível co-

mo implante, dispositivo intrauterino (DIU) e injeção. Para métodos exclusivamente de progestógeno, os anticoncepcionais de ação prolongada (implante de etonogestrel e DIU liberador de levonorgestrel) são os mais eficazes (KAUNITZ & ALLEN, 2021).

Os preservativos masculinos e femininos são recomendados, mesmo quando associado a outro método contraceptivo. Não são tão efetivos quanto os métodos hormonais e falhas no uso são associados principalmente ao mau uso do método. Devem ser utilizados em todo o coito com o objetivo de prevenir a transmissão e contágio das ISTs, além da ação de anticoncepção (ROE & ALLEN, 2021).

O dispositivo intrauterino de cobre é altamente eficaz para prevenir gestação. Atualmente, existe um modelo que associada a prata ao dispositivo de cobre, apresentando mesma eficácia e mecanismo de ação. Tal mecanismo se dá pela reação ao corpo estranho, aumentando assim marcadores inflamatórios no líquido uterino e tubário. Em decorrência disso, ocorre alteração de PH e redução de motilidade espermática, criando um ambiente hostil a sobrevivência do espermatozoide. O de cobre apresenta durabilidade de dez anos, ao passo que o de prata apresenta de cinco anos. Pode ser observado dismenorrea, aumento do fluxo menstrual, sangramento intermenstrual e aumento das cólicas. De modo geral, o risco de aquisição de uma infecção pélvica em mulheres em uso de DIU é o dobro em relação a população geral (ROSS, 2020).

Métodos Definitivos

A contracepção permanente feminina (também conhecida como esterilização e laqueadura) pode ser realizada por meio de vários procedimentos e técnicas diferentes que evitam

a gravidez pela oclusão ou remoção das trompas de falópio. É indicado para mulheres que têm certeza de ter concluído a gravidez e não desejam usar um método anticoncepcional reversível ou considerar a vasectomia de seu parceiro masculino. Os procedimentos de contracepção permanente variam de acordo com o tempo, a via cirúrgica (laparotomia, minilaparotomia ou laparoscopia) e a técnica (oclusão tubária, salpingectomia parcial ou completa). Só pode ser realizada se paciente tem plena capacidade civil ou sob autorização judicial em mulheres incapazes perante a lei, em mulheres com idade superior a 25 anos ou ao menos dois filhos vivos sem considerar o feto da gestação em curso, devendo respeitar um intervalo mínimo de 60 dias entre a manifestação do desejo da laqueadura e sua realização, consentimento pós-informado assinado pela paciente e não pode ser realizada durante o parto ou aborto (BRAATEN, 2021).

A vasectomia é o método anticoncepcivo definitivo ofertado aos homens e, para sua realização, as condições que devem ser analisadas e respeitadas são as mesmas impostas a laqueadura tubária. Apresenta alta eficácia e é passível de reversibilidade, ainda que com poucos resultados (BRAATEN, 2021).

O implante tubário é inserido por via endoscópica a nível ambulatorio, dispensando anestesia ou sedação. Além disso, é um método altamente eficaz, com contracepção permanente, porém, pouco realizado no Brasil, devido a necessidade de treinamento específico para sua inserção (BRAATEN, 2021).

A tomada de decisão compartilhada que leva em consideração as preferências do paciente melhorará a adesão a qualquer método anticoncepcional (DEHLENDORF, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, R.H. Contraceptivos orais combinados de estrogênio-progestágeno: seleção de pacientes, aconselhamento e uso. UpToDate. Agosto 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-oral-contraceptives-patient-selection-counseling-and-use?search=Contraceptivos+orais+combinados+de+estr+og%C3%AAnio-progest%C3%A1geno%3A+sele%C3%A7%C3%A3o+de+pacientes%2C+aconselhamento+e+uso.&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

BARTZ, D.A. Contraceção pericoital: diafragma, capuz cervical, espermicidas e esponja. UpToDate. Setembro 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pericoital-contraception-diaphragm-cervical-cap-spermicides-and-foam?search=Contracep%C3%A7%C3%A3o%20pericoital:%20diafragma,%20capuz%20cervical,%20espermicidas%20e%20esponja.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. 2020.

BRAATEN, K.P. & DUTTON, C. Visão geral da contraceção permanente feminina. UpToDate. Junho 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-female-permanent-contraception?search=Vis%C3%A3o%20geral%20da%20contracep%C3%A7%C3%A3o%20permanente%20feminina.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

BURKAMAN, R.T. Contraceção: adesivos anticoncepcionais transdérmicos. UpToDate. Janeiro 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/contraception-transdermal-contraceptive-patches?search=Contracep%C3%A7%C3%A3o%3A+adesivos+anticoncepcionais+transd%C3%A9rmicos.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

DEHLENDORF, C. Contraceção: Counseling and selection. UpToDate. Outubro 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/contraception-counseling-and-selection?search=Contracep%C3%A7%C3%A3o+Counseling+and+selection.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

JENNINGS, V. Métodos de prevenção da gravidez baseados na percepção da fertilidade. UpToDate. Abril 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/fertility-awareness-based-methods-of-pregnancy-prevention?search=M%C3%A9todos+de+preven%C3%A7%C3%A3o+da+gravidez+baseados+na+percep%C3%A7%C3%A3o+da+fertilidade.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2020.

KAUNITZ, A.M. Pílulas só de progestógeno (PSPs) para contraceção. UpToDate. Setembro 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/progestin-only-pills-pops-for-contraception?search=P%C3%ADulas+s%C3%B3+de+progest%C3%B3geno+%28PSPs%29+para+contracep%C3%A7%C3%A3o.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

KERNS, J. & DARNEY, P.D. Contraceção: anéis vaginais contraceptivos hormonais. UpToDate. Agosto 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/contraception-hormonal-contraceptive-vaginal-rings?search=Contracep%C3%A7%C3%A3o%3A+an%C3%A9is+vaginais+contraceptivos+hormonais.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2020.

ROE, A. *et al.* Pamela S. Contraceção combinada de estrogênio-progesterona: efeitos colaterais e problemas de saúde. UpToDate. Outubro 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns?search=Contracep%C3%A7%C3%A3o+combinada+de+estrog%C3%AAnio-progesterona%3A+efeitos+colaterais+e+problemas+de+sa%C3%BAde.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

ROSS, J.P. Inflammatory disease: Pathogenesis, microbiology, and risk factors. UpToDate. Dezembro 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pelvic-inflammatory-disease-pathogenesis-microbiology-and-risk-factors?search=Inflammatory+disease%3A+Pathogenesis%2C+microbiology%2C+and+risk+factors.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2020.



Capítulo 3

INFERTILIDADE

HELOÍSA NASCIMENTO LUCIETTI¹
EDUARDO SCHMITT TESTONI¹
CAROLINA SCHMITT TESTONI²

¹Discente – Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

²Discente – Medicina da Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB).

Palavras-chave: Infertilidade; Reprodução assistida; Gestação.

INTRODUÇÃO

A infertilidade se caracteriza pela inexistência de uma gravidez clínica após 12 meses da manutenção de relações sexuais heterossexuais regulares sem proteção (STARC *et al.*, 2019; VANDER & WYNS, 2018). Enquanto o com-cesso de infertilidade se baseia em um período temporal, a esterilidade é um estado permanente; por outro lado, o termo “subfertilidade” pode ser usado como um grau de fertilidade reduzida em casais que tentam, sem sucesso, a concepção (VANDER & WYNS, 2018). A infertilidade pode ser primária ou secundária: no caso da primária, se aplica a uma pessoa que nunca gestou ou nunca fez iniciar uma gestação previamente, tendo os critérios para ser classificada como infértil; no caso da secundária, se aplica a uma pessoa que já gestou ou fez iniciar uma gestação previamente, mas não consegue obtê-la no momento (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2017).

Hoje, a infertilidade afeta globalmente cerca de 10 a 15% dos casais (TAMRAKAR & BASTAKOTI, 2019), sendo classificada como uma doença, visto que ela gera incapacidade e comprometimentos funcionais (ZEGERSHOCHSCHILD *et al.*, 2017). Tanto a infertilidade feminina (código N97) quanto a infertilidade masculina (código N46) constam na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019).

Acredita-se que a fertilidade entre as mulheres atinja seu ápice entre os vinte a trinta anos, permanecendo nos homens até os quarenta (STARC *et al.*, 2019). É habitual que, em casais heterossexuais férteis, a concepção ocorra em cerca de 8 meses após o estabelecimento de intercursos regulares (STARC *et al.*, 2019). Ainda assim, no cenário hodierno, mais de 186

milhões de indivíduos sofrem com a infertilidade, especialmente aqueles que habitam os países em desenvolvimento (VANDER & WYNS, 2018). Nesse sentido, existe uma disparidade evidente: há cerca de um em cada sete casais inférteis em países desenvolvidos, e nos países em desenvolvimento, esse número passa para um em cada quatro (CHU *et al.*, 2019).

Alguns fatores que influenciam nessa queda das taxas de fertilidade resultam especialmente da maior idade feminina no momento da concepção, mas também de fatores diversos como os ambientais e os relacionados aos novos estilos de vida (CUNNINGHAM, 2017; STARC *et al.*, 2019; VANDER & WYNS, 2018). A idade feminina é tão relevante no desfecho favorável da concepção, que, em mulheres acima de 35 anos, recomenda-se o tratamento para a infertilidade se não houver gestação após 6 meses de tentativas, e não os 12 meses habituais (SZAMATOWICZ & SZAMATOWICZ, 2020). Em contrapartida, atualmente, as mulheres com idade acima de 40 anos representam o grupo etário com maior velocidade de crescimento quanto à natalidade (CUNNINGHAM, 2017). A idade também interfere de forma significativa entre os homens: pertencer a um grupo etário mais avançado se associa a uma piora na qualidade, quantidade, motilidade e morfologia dos espermatozoides (CUNNINGHAM, 2017). Mais recentemente, relatou-se que os filhos de pais mais velhos podem ter maiores taxas de cromossomopatias, câncer, doenças metabólicas e distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos (BELLVER & DONNEZ, 2019).

Cerca de 85% dos casais inférteis possuem uma causa-base identificável, que geralmente se relaciona às disfunções ovulatórias, à infertilidade masculina e às patologias tubárias. Já os 15% restantes possuem a “infertilidade inexplicada”(CARSON & KALLEN, 2021), ainda

que, para esses, o termo “subfertilidade” possa ser mais correto, visto que uma pequena porcentagem desses casais irá conceber naturalmente (CUNNINGHAM, 2017). Mais especificamente, os casos de infertilidade podem ocorrer por distúrbios originados no sistema reprodutor feminino, no masculino ou em ambos. Sabe-se que a infertilidade por fatores exclusivamente femininos representa cerca de 33 a 41% do total de casos, enquanto o fator masculino é responsável por 25 a 39% do problema, e, por fim, aproximadamente 9 a 39% se deve a uma combinação de fatores provenientes de ambos. Encontram-se maiores índices de infertilidade em regiões como a Europa Central e Oriental, a Ásia Central e do Sul e a África Subsaariana, onde as taxas de infertilidade podem chegar a 30% (WASILEWSKI *et al.*, 2020).

Nesse sentido, obter um diagnóstico de infertilidade e seus possíveis planos terapêuticos pode gerar um sofrimento emocional, físico e financeiro para o casal envolvido, além do importante estigma social, o que torna a infertilidade uma preocupação crescente (CUNNINGHAM, 2017; SHARMA *et al.*, 2018). O diagnóstico e tratamento da infertilidade muitas vezes é dispendioso, e nenhuma das terapias disponíveis obrigatoriamente garante o nascimento de um bebê saudável, o que faz os especialistas em reprodução trabalharem com as probabilidades, e nunca com certezas (SZAMATOWICZ & SZAMATOWICZ, 2020).

Embora não seja uma condição ameaçadora à vida, a influência prejudicial da infertilidade para os pacientes, seus familiares e a sociedade não devem ser subestimados, visto que a pressão psicológica aumenta e as relações interpessoais se deterioram, o que acaba afetando a qualidade de vida ao elevar os níveis de estresse (MALINA & SUWALSKA-BARANCEWICZ,

2021). Por esses motivos, o aconselhamento é crucial como parte da terapêutica para ambos os parceiros, que devem ser educados quanto às expectativas sobre o tratamento e as suas respectivas demandas biopsicossociais (CUNNINGHAM, 2017).

Ainda com essas dificuldades, houve um progresso claro quanto ao desenvolvimento das tecnologias em reprodução assistida, ao avanço da oncofertilidade e à gestação em úteros transplantados (SZAMATOWICZ & SZAMATOWICZ, 2020), mesmo que, em muitas vezes, as técnicas de reprodução assistida possam gerar elevados níveis de ansiedade, especialmente quando os tratamentos falham ou são bastante prolongados (GDAŃSKA *et al.*, 2017).

A Infertilidade e suas Atribuições entre as Mulheres

Dentre as etiologias envolvidas na infertilidade feminina estão os distúrbios ovulatórios, como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), as disfunções hipotalâmicas, a insuficiência ovariana prematura, a infertilidade tubária, a endometriose e as demais causas uterinas e cervicais (WASILEWSKI *et al.*, 2020).

Nesse sentido, atualmente, o principal distúrbio ovulatório em mulheres na idade reprodutiva é a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Essa é uma doença multissistêmica associada a uma importante morbidade reprodutiva, especialmente pela alta prevalência de pré-eclâmpsia, diabetes *mellitus* gestacional e abortamento espontâneo. A SOP está associada a diversos distúrbios metabólicos, principalmente os relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, expressando-se por meio da hiperinsulinemia e/ou da resistência à insulina (RI), da hiperandrogenemia, do aumento da estrona e do hormônio luteinizante (LH) e do desequilíbrio entre a proporção do hormônio

folículo-estimulante (FSH) e do LH (LI *et al.*, 2019).

Outra importante e complexa causa de infertilidade é a endometriose, uma síndrome que afeta principalmente os tecidos pélvicos, incluindo os ovários, as tubas uterinas e o peritônio de mulheres em idade reprodutiva. A condição provém de uma inflamação crônica dependente do estrogênio que se inicia quando o tecido endometrial viaja de forma retrógrada para a cavidade abdominal inferior (BULUN *et al.*, 2019).

Nessa condição, o processo endometriótico reduz de maneira sustentada a reserva ovariana por meio de mecanismos físicos e inflamatórios, o que aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio e a fibrose tecidual (LEE *et al.*, 2020), além de favorecer o surgimento de aderências e a distorção ou a obliteração das tubas uterinas, podendo gerar uma barreira física que contribui para a subfertilidade (TANBO & FEDORCSAK, 2017).

Os hábitos de vida, especialmente o tabagismo e a obesidade, estão muito relacionadas à subfertilidade e à infertilidade. Algumas evidências robustas sugerem, por exemplo, que o tabagismo afeta vários aspectos da função reprodutiva feminina, exercendo múltiplos danos nos ovários e no útero (BUDANI & TIBONI, 2017), além de afetar a foliculogênese e a ovogênese por meio de ovotoxicidade direta e por promover ações centrais no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (DE ANGELIS *et al.*, 2020). O sobrepeso, a obesidade e a síndrome metabólica têm um forte impacto negativo na função reprodutiva, causando desequilíbrios hormonais e disfunções gonadais, além da forte relação com a SOP (KIM, 2021).

Já as infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) causadas pelos patógenos denominados *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma genitalium* são uma causa

comum de doença inflamatória pélvica (DIP), condição que pode dificultar a concepção por um fator tubário, o qual representa 30% dos casos de infertilidade feminina. Na DIP, a infecção pode ascender da vagina através do colo do útero, passando ao trato genital superior e acometendo o endométrio e as tubas (TSE-VAT *et al.*, 2017). Tanto a *C. trachomatis* quanto a *N. gonorrhoeae* podem não apenas afetar a permeabilidade tubária, mas também se associarem a complicações na gravidez como a gestação ectópica, os abortamentos recorrentes e o parto prematuro (OLALEYE *et al.*, 2020). Dos principais patógenos apresentados, a *C. trachomatis* continua sendo a causa bacteriana mais comum de obstruções tubárias, lacerações e formações de aderências que podem interromper a passagem dos ovócitos através das tubas (OMS, 2018; SCHUCHARDT & RUPP, 2018).

A Infertilidade e suas Atribuições entre os Homens

Uma maneira de categorizar a infertilidade masculina é a separação das causas de infertilidade em etiologias não-obstrutivas, nas quais o problema está na produção de esperma; obstrutivas, nas quais o problema é o transporte do esperma; e infertilidade coital, quando surgem distúrbios que dificultam a ereção e a ejaculação (STARC *et al.*, 2019).

Dentre as principais adversidades masculinas que cercam a reprodução, estão as mutações genéticas, as escolhas de estilo de vida, certas comorbidades e também o uso de alguns medicamentos que alteram o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, como os quimioterápicos, os psicotrópicos, os corticosteroides (especialmente se forem administrados de forma prolongada), os inibidores da 5-alfa-redutase (utilizados na terapêutica da alopecia androgênica) e os medicamentos utilizados para

a reposição de testosterona (FAINBERG & KASHANIAN, 2019).

A infertilidade masculina pode ser causada também por anormalidades anatômicas, varicocele, distúrbios na função espermática, bloqueios que impedem a liberação de espermatozoides, desequilíbrios hormonais, doenças sistêmicas ou neurológicas, infecções, traumas, malignidades, lesões iatrogênicas, gonadotoxinas e até o desenvolvimento de anticorpos anti-esperma (KATZ *et al.*, 2017; WASILEWSKI *et al.*, 2020). É importante salientar que pelo menos 30% dos casos de infertilidade de origem masculina provêm das anormalidades idiopáticas do esperma, sendo, portanto, inexplicáveis (FAINBERG; KASHANIAN, 2019).

Dentre as causas anatômicas relacionadas à infertilidade masculina, a varicocele, uma alteração na qual as veias testiculares se tornam anormalmente dilatadas e tortuosas, se faz presente em cerca de 15 a 20% da população geral masculina e até 35 a 40% dos homens inférteis (CLAVIJO *et al.*, 2017). Essa condição afeta a fertilidade masculina devido principalmente à estase sanguínea no escroto, o que gera um excesso de calor, reduzindo a formação dos espermatozoides (JENSEN *et al.*, 2017).

A idade afeta a fertilidade masculina de forma semelhante ao que ocorre nas mulheres: as evidências mostram que homens mais velhos têm piores parâmetros de análise do esperma, piores resultados reprodutivos em gestações não-assistidas e um risco futuro aumentado de comorbidades nos filhos (MAZUR; LIPSHULTZ, 2018). Nesse sentido, mesmo com as adversidades, ao se otimizar clinicamente a saúde do homem e melhorar o estado geral desse paciente, pode-se favorecer os parâmetros do esperma, a função sexual e o potencial de fertilidade, aumentando os índices de

sucesso de concepção (LOTTI & MAGGI, 2018).

Possíveis Alternativas para a Terapêutica da Infertilidade

O uso das Tecnologias de Reprodução Avançadas (TRA) se iniciou na década de 1970, desencadeado pelo trabalho dos pesquisadores Robert Edwards e Patrick Steptoe, que tornaram possível o nascimento do primeiro “bebê de profeta”, a britânica Louise Brown (O’NEILL *et al.*, 2018). Hoje, depois de muito progresso, a reprodução assistida tornou-se de grande valor no tratamento de pacientes inférteis e amplamente utilizada, com cinco técnicas se destacando nesta área: a Inseminação Intrauterina (IIU), a Fertilização *In Vitro* (FIV), a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) e a Injeção de Espermatozoides Morfológicamente Seleccionados (IMSI) (MARANHÃO *et al.*, 2020).

A Inseminação Intrauterina (IIU) é um método de tratamento bem estabelecido para casos de infertilidade inexplicada, baixa qualidade do esperma, endometriose leve e anovulação. Esse procedimento é constantemente oferecido às mulheres solteiras, aos casais homoafetivos femininos e também aos casais onde o homem tem azoospermia ou oligozoospermia com dificuldade na fertilização após a ICSI (LAURITSEN *et al.*, 2021). A IIU é um procedimento com três etapas: acompanhamento do desenvolvimento folicular normal, coleta e processamento do esperma e inseminação artificial por cateter no momento oportuno da ovulação (MARANHÃO *et al.*, 2020).

A estimulação hormonal no caso da IIU ocorre através de comprimidos de substância agonista parcial de estrogênio, antiestrogênio ou inibidor de aromatase, ou ainda por meio de injeções subcutâneas de gonadotrofina. Essa estimulação se inicia entre o segundo e o quinto

dia do ciclo menstrual, prolongando-se até cinco dias e sendo seguida então pela inseminação. Nesse processo, um fino cateter é introduzido pelo canal vaginal e os espermatozoides são colocados na cavidade uterina. Em até duas semanas depois do procedimento, é realizado um teste de gravidez, e, em caso positivo, faz-se a confirmação através de um ultrassom transvaginal na sétima ou oitava semana de gestação (LAURITSEN *et al.*, 2021).

Já a Fertilização In Vitro (FIV) se baseia na coleta de gametas que são colocados em contato em uma mesma placa de cultura, ocorrendo a fertilização do ovócito pelo espermatozoide fora do corpo feminino para posteriormente ser realizada a transferência do embrião ao útero. A FIV é o método mais eficaz em casos de infertilidade por endometriose avançada ou profunda, em mulheres com ausência de tubas uterinas ou lesões tubárias que impeçam a fecundação natural ou a inseminação artificial e também em casos de infertilidade idiopática (MARANHÃO *et al.*, 2020). A FIV pode ser feita baseando-se no ciclo natural menstrual da mulher, ou pode-se estimular a ovulação com métodos farmacológicos, por meio da gonadotropina (VON WOLFF, 2018).

Outra alternativa é a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), uma variante da FIV com maiores taxas de fertilização onde os espermatozoides são selecionados e inseridos no citoplasma do ovócito com o auxílio de um micromanipulador. Essa é a técnica mais utilizada atualmente, pois possibilita solucionar a maioria dos problemas de infertilidade baseados na quantidade ou motilidade espermática diminuída (MARANHÃO *et al.*, 2020), além de também reduzir drasticamente o risco de transmissão viral da hepatite B e C e HIV em casais sorodiscordantes (O'NEILL *et al.*, 2018). Atualmente, mais de 60 países hoje utilizam a ICSI como o método preferido de

TRA, variando em prevalência de 55% dos ciclos de recuperação de ovócitos na Ásia para quase 100% dos ciclos no Oriente Médio (O'NEILL *et al.*, 2018).

A Injeção de Espermatozoides Morfológicamente selecionados (IMSI), também chamada de “super ICSI”, é uma técnica na qual os espermatozoides são criteriosamente selecionados com base em sua morfologia, utilizando-se um microscópio de ampliação superior a 6000 vezes. Essa técnica não é mais utilizada mundialmente, visto que sua tecnologia não oferece vantagens sobre a ICSI em relação às taxas de nascidos vivos ou de aborto espontâneo (MARANHÃO *et al.*, 2020).

Além desses métodos, são também empregadas outras técnicas para a obtenção e o processamento dos gametas através de procedimentos complementares que aumentam as taxas gestacionais. A PESA (Aspiração Percutânea de Espermatozoides dos Epidídimos) e a TESA (Aspiração de Espermatozoides Testiculares), por exemplo, são utilizadas para recuperar espermatozoides de pacientes com azoospermia, e são bastante úteis na infertilidade pós-vasectomia, quando há azoospermia obstrutiva. O *Swim-up* (SUP) e a Centrifugação por Gradiente de Densidade (DGC) são métodos que recuperam as frações de espermatozoides de alta qualidade e ajudam a selecionar os melhores espermatozoides (MARANHÃO *et al.*, 2020).

Em casos em que se faz necessária a correção anatômica das causas de infertilidade ou se houver perdas gestacionais repetitivas, um tratamento cirúrgico pode aumentar significativamente a probabilidade de alcançar e completar uma gravidez. As cirurgias minimamente invasivas têm se desenvolvido rapidamente nas últimas décadas, principalmente devido ao aumento do conhecimento, disponibilidade e segurança ao paciente. Nesse sentido,

a histeroscopia pode servir como uma útil ferramenta diagnóstica em muitas pacientes que tiveram falhas recorrentes de implantação, principalmente se encontrar pólipos, miomas, aderências e/ou septos que podem afetar a implantação embrionária (BASHIRI *et al.* 2018).

O principal fator que influencia a tomada de decisão no tratamento da infertilidade deve ser principalmente a causa desta condição, mas

também é preciso levar em consideração a idade do paciente, a duração da infertilidade e o número de ciclos de tratamento realizados. Faz-se importante adaptar o programa terapêutico da infertilidade às necessidades individuais tanto quanto possível, oferecendo aconselhamento, exames diagnósticos devidamente selecionados e o tratamento mais eficaz, seja ele cirúrgico ou farmacológico (SZAMATOWICZ & SZAMATOWICZ, 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASHIRI, A. *et al.*, Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 16, p. 1–18, 2018.
- BELLVER, J. & DONNEZ, J. Introduction. *Fertility and Sterility*, v. 111, p. 1033, 2019.
- BUDANI, M. C. & TIBONI, G. M. Ovotoxicity of cigarette smoke: A systematic review of the literature. *Reproductive Toxicology*, v. 72, p. 164, 2017.
- BULUN, S. E. *et al.* Endometriosis. *Endocrine Reviews*, v. 40, p. 1048, 2019.
- CARSON, S. A. & KALLEN, A. N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*, v. 326, p. 65, 2021.
- CHU, K. Y. *et al.*, Consideration of gender differences in infertility evaluation. *Current Opinion in Urology*, v. 29, p. 267, 2019.
- CLAVIJO, R. I. *et al.* Varicoceles: prevalence and pathogenesis in adult men. *Fertility and Sterility*, v. 108, p. 364, 2017.
- CUNNINGHAM, J. Infertility: A primer for primary care providers. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, v. 30, p. 19, 2017.
- DE ANGELIS, C. *et al.* Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 18, p. 1, 2020.
- FAINBERG, J. & KASHANIAN, J. A. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Research*, v. 8, p. 1, 2019.
- GDAŃSKA, P. *et al.* Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. *Ginekologia Polska*, v. 88, p. 109, 2017.
- JENSEN, C. F. S. *et al.* Varicocele and male infertility. *Nature Reviews Urology*, v. 14, p. 523, 2017.
- KATZ, D. J. *et al.*, O. Male infertility - The other side of the equation. *Australian Family Physician*, v. 46, p. 641, 2017.
- KIM, K. W. Unravelling Polycystic Ovary Syndrome and Its Comorbidities. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, v. 30, p. 209, 2021.
- LAURITSEN, M. P. *et al.* Intrauterine insemination with or without ovarian stimulation is often a first-choice treatment for infertility. *Ugeskrift for Laeger*, v. 183, p. 1, 2021.
- LEE, D. *et al.* Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, v. 47, p. 1, 2020.
- LI, Y. *et al.* Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sciences*, v. 228, p. 167, 2019.
- LOTTI, F. & MAGGI, M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nature Reviews Urology*, v. 15, p. 287, 2018.
- MALINA, A. & SUWALSKA-BARANCEWICZ, D. Comparison of Early-Stage Mothers and Childless Women Seeking Pregnancy: Experienced Stress, Resilience and Satisfaction with Relationship with the Partner. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, p. 1, 2021.
- MARANHÃO, K. DA S. *et al.* Factors related to infertility in Brazil and their relationship with success rates after assisted reproduction treatment: an integrative review. *JBRA assisted reproduction*, v. 25, p. 136, 2021.
- MAZUR, D. J. & LIPSHULTZ, L. I. Infertility in the Aging Male. *Current Urology Reports*, v. 19, p. 1, 2018.
- OLALEYE, A. O. *et al.* Sexually transmitted infections in pregnancy – An update on Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, v. 255, p. 1, 2020.
- OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), 10ª revisão. Organização Mundial da Saúde, 2019. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse10/2019/en#/N46>>. Acesso em: 28 jan. 2022.
- OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). Relatório sobre Vigilância Global de Infecções Sexualmente Transmissíveis. Organização Mundial da Saúde, 2018.
- O'NEILL, C. L. *et al.* Development of ICSI. *Reproduction (Cambridge, England)*, v. 156, p. 51, 2018.
- SCHUCHARDT, L. & RUPP, J. Chlamydia trachomatis as the Cause of Infectious Infertility: Acute, Repetitive or Persistent Long-Term Infection? *Current Topics in Microbiology and Immunology*, v. 412, p. 159, 2018.

SHARMA, R. S. *et al.*, Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. *The Indian Journal of Medical Research*, v. 148, p. 10, 2018.

STARC, A. *et al.* Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literature review. *Acta Clinica Croatica*, v. 58, p. 508, 2019.

SZAMATOWICZ, M. & SZAMATOWICZ, J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Advances in Medical Sciences*, v. 65, p. 93, 2020.

TAMRAKAR, S. R. & BASTAKOTI, R. Determinants of Infertility in Couples. *Journal of Nepal Health Research Council*, v. 17, p. 85, 2019.

TANBO, T. & FEDORCSAK, P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological

mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, v. 96, p. 659, 2017.

TSEVAT, D. G. *et al.* Sexually transmitted diseases and infertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 216, p. 1, 2017.

VANDER BORGHT, M. & WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, v. 62, p. 2, 2018.

VON WOLFF, M. The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 33, p. 35, 2019.

WASILEWSKI, T. *et al.* Biochemistry of infertility. *Clinica Chimica Acta*, v. 508, p. 185, 2020.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F. *et al.* The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Fertility and Sterility*, v. 108, p. 393, 2017.



Capítulo 4

SÍNDROME PRÉ- MENSTRUAL

LAIS ASSUNÇÃO VILEFORT¹
OTÁVIO GARCIA MIRANDA REZENDE²
BRUNO BASÍLIO DE CASTRO MOURA³
FERNANDO VICTOR ELISEU MACEDO⁴

¹Médica – Graduada pela Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH), Minas Gerais

²Médico – Graduado pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH), Minas Gerais

³Discente - Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH), Minas Gerais

⁴Discente - Unifersidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Minas Gerais

Palavras-chave: Síndrome pré-menstrual; Mulheres; Ginecologia.

INTRODUÇÃO

A síndrome pré-menstrual (SPM), também conhecida como tensão pré-menstrual (TPM), é representada por um conjunto de sintomas físicos, emocionais e comportamentais, que apresentam caráter cíclico e recorrente, iniciando-se na semana anterior à menstruação e que aliviam com o início do fluxo menstrual. Esses sintomas ocorrem de uma a duas semanas antes do início da menstruação, ou seja, durante a fase lútea, sendo tipicamente grave o suficiente para interferir em alguns aspectos da vida (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

A SPM e o transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) são dois transtornos relacionados aos sintomas da fase pré-menstrual. Considera-se o TDPM como sendo um subtipo e também como a forma mais grave da SPM. A prevalência dos sintomas da SPM é de 75% a 80% nas mulheres em idade reprodutiva e com grande variação no número, duração e gravidade dos sintomas. Já a prevalência do TDPM é de 3% a 8% e os sintomas estão relacionados ao humor, como déficit de funcionamento social, profissional e familiar (BRILHANTE *et al.*, 2010).

No Brasil, estudo realizado em ambulatório de ginecologia demonstra prevalência da SPM entre 8% e 86%, dependendo da intensidade dos sintomas. Dentre os sintomas relatados, 86% referiam irritabilidade, 17%, cansaço, 62%, depressão e cefaleia e 95% das mulheres apresentavam mais de um sintoma e 76% associação de sintomas físicos e psíquicos. Estudo brasileiro de base populacional encontrou prevalência de SPM de 95,4%, considerando um sintoma como diagnóstico, e 25,2% considerando cinco sintomas com inter-

ferência na vida familiar ou social (SILVA, 2004).

O preciso mecanismo etiológico envolvido na SPM permanece desconhecido, entretanto, a atividade cíclica ovariana e os efeitos do estradiol e progesterona sobre os neurotransmissores apresentam-se como um dos possíveis mecanismos fisiopatológicos que precipitaria a ocorrência da SPM em mulheres mais sensíveis (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

O objetivo desta revisão é fornecer uma ampla abordagem acerca da síndrome pré-menstrual, uma condição que afeta uma expressiva quantidade de mulheres em idade reprodutiva.

História da Síndrome pré-Menstrual

Apesar do questionamento sobre ser a SPM resultante da vida moderna cada vez mais estressante para as mulheres, Semonides (2600 a.C.), em seu *Essayon Women*, e Hipócrates (600 a.C.), no tratado *A doença das virgens*, já descreviam as alterações de comportamento, as ideias de morte, as alucinações e os delírios resultantes da retenção do fluxo menstrual, também relatados por Platão, Aris-tóteles e Plínio. A descrição de doenças e transtornos que incidem no período menstrual foram também encontradas nos papiros de Ebers e Kahun (2000 a.C.). Trotula de Salerno (século XI) e Von Feuchtersleben (século XIX) igualmente descreveram o sofrimento das mulheres jovens no período que antecede a chegada da menstruação (PIRES & CALIL, 1999).

Donoso e Marinovic (2000) citam algumas referências relacionadas à menstruação e à psicopatologia, evidenciando sintomas como obsessão, estados confusionais, ninfomania e depressão entre 1759 e 1840. Os autores acrescentam uma das primeiras descrições da SPM, datada de 1842, como caso de "insanidade" pré-menstrual. Segundo os mesmos cientistas, pes-

quisadores franceses, a partir desta data, começaram a descrever o período menstrual como um intervalo de tempo em que ocorria clara alteração de tipo afetivo (depressão e mania), assim como a existência de relação dessas alterações com a ocorrência da psicose puerperal (SILVEIRA *et al.*, 2014).

Em 1837, foi descrito um quadro caracterizado por mau humor, propensão a brigas e melancolia no período pré-menstrual. Também autores alemães estudaram o tema, e, em 1902, o texto *Psychosis Menstrualis*, de Krafft-Ebing, classifica os casos segundo a sua associação temporal com o ciclo menstrual. Posteriormente, em 1914, Jolly, também citado por esses autores, realiza uma extensa revisão de casos e propõe uma classificação segundo a etapa do ciclo de vida da mulher em que aparece o transtorno. Grupos britânicos, em especial o da Universidade de Birmingham, Grã-Bretanha, de japoneses e de escandinavos também investigam o tema, propondo critérios diagnósticos atualmente reconhecidos e uma classificação da apresentação das doenças relacionadas ao ciclo reprodutivo feminino (VALADARES *et al.*, 2006).

Atribui-se, entretanto, a Robert T. Frank, em 1931, a primeira descrição científica da tensão pré-menstrual relacionada a acúmulo de hormônios sexuais no organismo. Frank classificou a TPM em três grupos diferentes de acordo com o tipo de sintomas: sintomas leves (fadiga) no período pré-menstrual; doenças sistêmicas que variavam conforme o ciclo menstrual (asma e epilepsia); e minoria com tensão pré-menstrual (TPM) e sintomas emocionais graves (suicídio, "tensão nervosa"), com alívio à chegada da menstruação. Nesta classificação, ele se refere a um grupo de mulheres que se queixam de uma tensão indescritível dez a sete dias antes da menstruação, cujos sintomas podem persistir até a chegada do

fluxo menstrual (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

Sendo assim, as pacientes ressentem-se em função de fadiga e irritabilidade, como se não coubessem em si, e apresentam desejo de aliviar a sua tensão por meio de ações consideradas tolas ou doentias. O sofrimento pessoal dessas mulheres é intenso, sendo manifestado em atitudes imprudentes, afoitas e, muitas vezes, repreensíveis. A consciência dessas alterações não se restringe à mulher, mas ao seu marido e familiares, que as consideram inabordáveis em suas atitudes e reações. Elas obtêm alívio completo das suas queixas físicas e mentais logo após a descida do fluxo (MATTIA & SANTOS, 2008).

Dalton e Green, na década de 1950, revisaram a nomenclatura da TPM e consideraram tal termo insuficiente, sendo a tensão apenas um dentre os sintomas apresentados nesse transtorno, propondo a adoção do termo "síndrome pré-menstrual". Também padecendo de sintomas pré-menstruais, Dalton relacionou a SPM principalmente à diminuição de progesterona durante a última quarta parte do ciclo menstrual (VALADARES *et al.*, 2006).

A partir do reconhecimento da SPM como doença, surgiu uma série de questões éticas e legais relacionadas à responsabilidade penal e à discriminação das mulheres portadoras desse sofrimento. A SPM foi utilizada como atenuante para crimes violentos e acidentes, esteve envolvida em 50% das admissões de mulheres em urgências psiquiátricas e 70% das hospitalizações de mulheres deprimidas. Por outro lado, apesar do reconhecimento da SPM como doença, esta continua vista socialmente como motivo de depreciação feminina, com muitas das mulheres portadoras de sintomas severos queixando-se, com frustração e mágoa, da falta de sensibilidade dos profissionais de saúde em

avaliar a doença, bem como da falta de opções terapêuticas (MARANHÃO *et al.*, 2020).

Para a psiquiatria, a doença é considerada recente. Em 1983, o Instituto Nacional de Saúde Mental Americano (NIMH) promoveu um *workshop* em que se aprovou consensualmente sobre a necessidade de se documentar em diário 30% ou mais de mudança na severidade dos sintomas, comparando-se as fases folicular e lútea do ciclo menstrual, bem como a necessidade de se observar uma fase livre de sintomas em meados da fase folicular para diferenciar as síndromes pré-menstruais da exacerbação de outras condições também crônicas (PIRES & CALIL, 1999).

A entidade clínica síndrome de tensão pré-menstrual surgiu na 9ª Classificação Internacional de Doenças (CID-9), restrita ao capítulo destinado às doenças ginecológicas, e, em 1986, em um rascunho da CID-10, aparece codificada em F53, incluída no capítulo XIV de doenças do sistema geniturinário como "N94.3 Síndrome Pré-Menstrual" (SILVEIRA *et al.*, 2014).

Em 1987, definiram-se características operacionais com propósitos de diagnóstico e pesquisa para o que denominaram Transtorno Disfórico da Fase Lútea Tardia (TDFLT) na edição revisada do III Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM-III-R), no qual a entidade aparece incluída em "categorias propostas necessitando estudos adicionais", devido à grande polêmica entre grupos feministas que se embatiam, considerando, de um lado, o avanço via reconhecimento de sofrimentos gêneros específicos e, por outra parte, o receio da classificação desse transtorno como doença servir para a discriminação feminina na sociedade, no trabalho e até nos seguros de saúde (VALADARES *et al.*, 2006).

Em 1994, houve revisão e nova denominação pela Associação Psiquiátrica Ameri-

cana, acrescida de critérios diagnósticos operacionais para o transtorno, que passou a ser nomeado Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM), considerado o padrão-ouro para pesquisa e adotado pelo Food and Drug Administration Neuropharmacology Advisory Committee para regular as pesquisas e os tratamentos propostos. O TDPM foi mantido em apêndice pela pressão dos mesmos grupos políticos e aparece citado entre os "transtornos depressivos não especificados em outra parte" do capítulo de transtornos do humor, sendo os critérios diagnósticos apresentados no apêndice do DSM-IV (PIRES & CALIL, 1999).

Apesar de aderirem aos métodos americanos de diagnóstico, diversos estudiosos têm criticado a arbitrariedade em quantificar em cinco ou mais sintomas cardinais o diagnóstico e advogam que a ocorrência de um ou mais sintomas principais, como irritabilidade e/ou humor depressivo, possa ser suficiente, desde que haja confirmação prospectiva por diários durante dois meses consecutivos e observação de prejuízo significativo na área social, profissional ou relacional (BRILHANTE *et al.*, 2010).

Epidemiologia da Síndrome pré-Menstrual

Estudos epidemiológicos mostram que 75 a 80% das mulheres apresentam sintomas durante o período pré-menstrual. Aproximadamente 10% das mulheres entrevistadas declararam que seus sintomas são perturbadores, impondo a necessidade de auxílio profissional. Entre 2 e 8% das mulheres em idade reprodutiva padecem de sintomas severos o suficiente para desequilibrar suas vidas social, familiar e/ou profissional durante uma a duas semanas de cada mês. Essas mulheres frequentemente apresentam critérios para o TDPM (SILVA, 2004).

Um estudo de coorte transversal realizado com 254 mulheres com idade entre 20 e 44 anos, sem doenças ginecológicas ou clínicas que comprometessem o estado geral ou bem-estar físico verificou que 110 mulheres (43,3%) relataram pelo menos um sintoma intenso na fase pré-menstrual, causando danos à sua vida, sendo consideradas portadoras de SPM. A irritabilidade foi relatada por 86,4%, cansaço por 70,9%, depressão por 61,8%, ce-faleia por 61,8%, mastalgia por 59,1% e dor abdominal por 54,5% (MARANHÃO *et al.*, 2020).

Quase todas (94,5%) tinham mais de uma queixa, 89,1% apresentaram sintomas psíquicos e mais de três quartos das pacientes (76,4%) associavam queixas físicas e psíquicas. A maioria declarou duração de três a quatro dias (32,4%) ou de cinco a sete dias (31,4%). O trabalho concluiu que o quadro clínico da SPM, apesar de multivariado, em geral é composto por irritabilidade e/ ou depressão, associados a cansaço e dores de cabeça ou nas mamas, coexistindo sintomas físicos e psíquicos, por três a sete dias, sendo difícil atribuí-lo a uma etiologia única, à luz dos conhecimentos atuais (VALADARES *et al.*, 2006).

Em outro estudo, realizado em ambulatório de ginecologia, os sintomas pré-menstruais relatados entre as mulheres com a forma grave (43,3%) foram: irritabilidade (86%), cansaço (71%), depressão e cefaleia (62%, cada), sendo que 95% apresentavam mais de um sintoma e 76%, associação de sintomas físicos e psíquicos (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Etiologia da Síndrome pré-Menstrual

Diversos estudos médicos têm proposto diferentes teorias para explicar a etiologia da SPM. Entre os seus possíveis mecanismos etiopatogênicos estão estreitamente relacionados fatores genéticos, neurobiológicos e endocrinológicos. Uma das teorias para expli-

car o mecanismo fisiopatológico da síndrome pré-menstrual é a que os sistemas endócrino, reprodutor e serotoninérgico convergem para efetuar a regulação do comportamento (SILVEIRA *et al.*, 2014).

Assim como em outros transtornos do humor femininos, o papel dos hormônios sexuais tem importância central; entretanto, os estudos não confirmaram nenhuma correlação entre TDPM e excesso de estrógeno, déficit de progesterona, abstinência de estrógeno ou umdanças nas taxas de estrógeno/progesterona (BRILHANTE *et al.*, 2010).

A oscilação normal nos níveis dos estrógenos e da progesterona, no ciclo menstrual, atua sobre a função serotoninérgica, em mulheres mais sensíveis, levando às manifestações da SPM. Os sintomas pré-menstruais ocorreriam como resultado de uma sensibilidade diferenciada para os efeitos dos esteroides gonadais sobre as flutuações de humor, sendo perturbadores nas mulheres com SPM e TDPM. É provável que a etiologia dessa “sensibilidade diferenciada” seja multifatorial e, em parte, geneticamente determinada (BRITO *et al.*, 2019).

Causas ambientais podem também estar relacionadas à TPM. Entre elas, ressalta-se o papel da dieta. Alguns alimentos parecem ter importante implicação no desenvolvimento dos sintomas, como chocolate, cafeína, sucos de frutas e álcool. As deficiências de vitamina B6 e de magnésio são consideradas. Porém, até o momento, o papel desses nutrientes na causa ou no tratamento não foi confirmado (BRILHANTE *et al.*, 2010).

Sinais e Sintomas da Síndrome Pré-Menstrual

Os sinais e sintomas são físicos e psicológicos ou comportamentais, apresentando relação temporal com o período pré-menstrual e

com características de repetição a cada novo ciclo. São sinais e sintomas comumente observados: aumento do tamanho e da sensibilidade das mamas; inchaço nas pernas e, às vezes, em todo o corpo; ganho de peso; cefaleia; fadiga; dor nas pernas; aumento do volume abdominal; acne; ansiedade; irritabilidade; depressão; mudanças de humor; depreciação da autoimagem e alteração do apetite. A intensidade e a qualidade dos sinais e sintomas encontrados são muito variáveis de mulher a mulher, e têm sido relatadas desde a menarca até a menopausa (MARANHÃO *et al.*, 2020).

A maioria das mulheres busca ajuda para a TPM por volta dos 30 anos, após 10 anos ou mais com os sintomas. É importante diferenciar a SPM de outras doenças com sintomas similares, como depressão, ansiedade e psicoses. É importante que se tenha uma compreensão clara dos sintomas apresentados por essas pacientes antes de se iniciar qualquer terapia. Após detalhada anamnese e exame físico completo, deve-se procurar eliminar quaisquer outras causas que possam influenciar na sintomatologia (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

Diagnóstico da Síndrome pré-Menstrual

A SPM pode ser definida como um conjunto de sintomas físicos, emocionais e comportamentais que aparecem no período pré-menstrual, com resolução rápida após o início da menstruação. Os sintomas são cíclicos e recorrentes. A SPM difere dos outros problemas médicos, por não se restringir à relação do indivíduo consigo mesmo, mas por refletir também no relacionamento interpessoal e complexo da sociedade, seja promovendo uma deterioração transitória nos contatos familiares, seja predispondo ao número de inci-

de delitos, acidentes e baixa produtividade no trabalho (PIRES & CALIL, 1999).

Conforme a manifestação principal, a SPM pode ser definida em quatro grupos: A - predomina ansiedade, irritabilidade ou tensão nervosa; H - predominam edema, dores abdominais, mastalgia e ganho de peso; C - cefaleia, podendo ser acompanhada por aumento de apetite, desejo de doces, fadiga, palpitação e tremores; e D - depressivo é preponderante, com insônia, choro fácil, esquecimento e confusão. Cada um desses quadros estaria relacionado a fatores desencadeantes diferentes (SILVA, 2004).

É necessário diferenciar clinicamente essa síndrome da exacerbação pré-menstrual de outras patologias que podem ser agravadas no período pré-menstrual, como as desordens de ansiedade, os transtornos depressivos, as psicoses, as crises epiléticas, a bulimia, os transtornos de personalidade, enxaqueca, asma e algumas alergias. Sintomas de endometriose, síndrome dos ovários policísticos, desordens tireoidianas, desordens do sistema adrenal, hiperprolactinemia e panhipopituitarismo podem mimetizar os sintomas da SPM (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A utilização dos critérios do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders quinta edição (DSM-V), em associação ao preenchimento de diários prospectivos por pelo menos dois ciclos menstruais consecutivos, é atualmente reconhecida como o modo prático de confirmação diagnóstica do TDPM. Para preencher os critérios para o diagnóstico do TDPM, deve-se encontrar, pelo menos, 5 de 11 sintomas que devem estar presentes no período pré-menstrual, cessando tão logo a menstrual surja, sendo pelo menos 1 dos sintomas os citados (PIRES & CALIL, 1999).

1. Humor deprimido, sentimentos de falta de esperança ou pensamentos autodepreciativos.
2. Ansiedade acentuada, tensão, sentimentos de estar com os “nervos à flor da pele”
3. Significativa instabilidade afetiva
4. Raiva ou irritabilidade persistente e conflitos interpessoais aumentados
5. Interesse diminuído pelas atividades habituais
6. Dificuldade em se concentrar
7. Letargia, fadiga fácil ou acentuada falta de energia
8. Alteração acentuada do apetite (excessos alimentares ou anorexia)
9. Hipersonia ou insônia
10. Sentimentos subjetivos de descontrole emocional
11. Outros sintomas físicos, como a retenção hídrica e outras manifestações como a enxaqueca, aumento da secreção vaginal, dores vagas generalizadas, diarreia, constipação, sudorese, acne, herpes, crises asmáticas, aumento de peso temporário, dores lombares e ciáticas, distúrbios alérgicos, crises cíclicas de hipertrofia da tireoide, aerofagia, estados hipoglicêmicos e crises convulsivas

Tratamento da Síndrome Pré-Menstrual

A SPM pode ser tratada em diferentes níveis, de acordo com as necessidades de cada paciente. Primeiramente, a paciente deve entender o processo pelo qual está passando. Em segundo lugar, conforme os sinais e sintomas predominantes, algumas medidas gerais podem ser úteis para aliviar os quadros mais leves, como a atividade física e a prática de esportes e de atividades relaxantes. Deve-se usar roupas adequadas, ter repouso suficiente, alimentação leve e variada, menor ingestão de sódio e água, visando reduzir a retenção hidrossalina. A maioria dos estudos sistêmicos tem avaliado a eliminação das flutuações hormonais e supressão da ovulação ou a “correção” da desregulação dos neurotransmissores com medicamentos antidepressivos ou ansiolíticos (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

Estudos mostraram que os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) são efetivos para o tratamento da SPM e do TDPM. Nenhum ISRS demonstrou vantagens em rela-

ção aos demais. Não houve diferença significativa em relação aos efeitos adversos. Um estudo que avaliou especificamente o uso da paroxetina para o tratamento da SPM e do TDPM concluiu que este fármaco era efetivo tanto em seu uso contínuo como intermitente, com relação à redução da irritabilidade, labilidade emocional e alterações de humor (BRILHANTE *et al.*, 2010).

Entretanto, o uso intermitente apresentou resultados inferiores com relação aos sintomas somáticos. Até o momento, apenas três substâncias foram aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do TDPM: a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina. Esses medicamentos, todos ISRS, tiveram seu uso aprovado tanto para uso contínuo como intermitente (MATTIA & SANTOS, 2008).

A clomipramina é um antidepressivo tricíclico que age bloqueando a recaptação de serotonina e de noradrenalina. A desvantagem da clomipramina, por ser um tricíclico, estaria em sua menor tolerabilidade, quando comparada com os ISRS e outros antidepressivos mais modernos. O Alprazolam 0,25 mg diários ou

em duas tomadas diárias, bem como a buspirona tem demonstrado ser mais efetivo que o placebo (principalmente para os sintomas de tensão e irritabilidade, entretanto com eficácia menor que os ISRS (PIRES & CALIL, 1999).

Os contraceptivos hormonais combinados, compostos tanto por componente estrogênico quanto progestogênico associados, têm sido estudados quanto a sua capacidade em aliviar os sintomas presentes na SPM e TDPM. A maior parte desses contraceptivos hormonais, entretanto, apresenta como componente progestogênico derivados da 19-nortestosterona, o que possibilita o surgimento de eventos adversos similares aos da SPM, tais como retenção hídrica e irritabilidade. Dessa forma, apesar de serem capazes de inibir a ovulação, estabilizando as variações hormonais, o uso dos anticoncepcionais hormonais combinados apresenta efeitos divergentes, com algumas mulheres referindo grande melhora no quadro clínico e outras se queixando de piora (BRITO *et al.*, 2019).

A administração de progesterona na fase lútea foi um dos tratamentos mais estudados para a SPM devido à hipótese de que os sintomas pré-menstruais pudessem ser causados por uma deficiência relativa de progesterona. Entretanto, níveis anormais de progesterona não têm sido demonstrados em pacientes com SPM (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Outra forma de supressão da ovulação seria o uso de agonistas do GnRH, que teria ação de

downregulation sobre os receptores de GnRH no hipotálamo, levando à diminuição da produção de FSH e LH pela glândula pituitária, resultando em níveis diminuídos de estrogênio e progesterona. Esses fármacos são menos eficazes nas alterações do humor do que nas físicas e têm o inconveniente de inibir a ovulação e estão associados a risco de cardio-toxicidade e osteoporose (MATTIA & SANTOS, 2008).

Uma meta-análise para avaliação do suplemento de vitamina B6 no tratamento dos sintomas da SPM que incluiu um total de dez estudos randomizados, duplo-cegos, controlados, mostrou melhora geral dos sintomas físicos e emocionais, porém considerava que a maioria dos estudos existentes era de baixa qualidade. Um estudo envolvendo a administração diária de 80 mg de vitamina B6 mostrou efeitos superiores à administração do placebo para o controle dos sintomas de humor, mas não para os sintomas físicos (PIRES & CALIL, 1999).

Outras opções de tratamento incluem o uso de bromocriptina para o intumescimento e dor mamárias, anti-inflamatórios não esteroidais para o controle da dor, espironolactona para controle dos sintomas de intumescimento. Um estudo mostrou que a espironolactona poderia agir nos sintomas físicos e emocionais (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRILHANTE, A.V.M. *et al.* Síndrome pré-menstrual e síndrome disfórica pré-menstrual: aspectos atuais. *FEMINA*, v.38, n.7, p.1, 2010.

BRITO, E.G. *et al.* O impacto do transtorno disfórico pré-menstrual na vida das mulheres: revisão sistemática. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 28, n. 3, p. 69, 2019.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Tensão pré-menstrual. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, v. 1, p. 1, 2011.

MARANHÃO, D.T. *et al.* Fatores associados à síndrome pré-menstrual e ao transtorno disfórico pré-menstrual em estudantes da área de saúde. *FEMINA*, v. 48, n. 4, p.228, 2020.

MATTIA, A.L. & SANTOS, C.A.M. Síndrome pré-menstrual: influências na equipe de enfermagem de centro cirúrgico. *O Mundo da Saúde São Paulo*, V. 32, N. 4, P. 495, 2008.

OLIVEIRA, B.R.G. *et al.* Síndrome pré-menstrual e suas influências na qualidade de vida. *Temas em Saúde Faculdade Santa Maria*, v. 1, p. 204, 2020.

PIRES, M.L.N. & CALIL, H.M. Associação entre Transtorno Disfórico Pré-menstrual e Transtornos Depressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, n. 2, p. 118, 1999.

SILVA, C.M.L. Síndrome Pré-menstrual: Prevalência e Fatores Associados na População Urbana de Pelotas. Universidade Federal de Pelotas, v. 1, p.1, 2004.

SILVEIRA, A. *et al.* Síndrome da tensão pré-menstrual observada em usuárias do ambulatório municipal de saúde da mulher. *Enfermeria Global*, v.1, n. 35, p. 74, 2014.

VALADARES, G.C. *et al.* Transtorno disfórico pré-menstrual revisão: conceito, história, epidemiologia e etiologia. *Archives of Clinical Psychiatry*, v.33, n.3, p.1, 2006.



Capítulo 5

DOR PÉLVICA CRÔNICA EM MULHERES

AMANDA BRANDÃO LOPES¹
LARISSA DE CASTRO TAYER²
MILENA GONÇALVES GOMES SANTANA²
GUSTAVO BORGES LAUTON²

¹Médica – Graduada pela Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH), Minas Gerais

²Discente - Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN), Minas Gerais

Palavras-chave: Dor pélvica crônica; Ginecologia **Erro! Indicador não definido.**; Mulheres,

INTRODUÇÃO

A dor pélvica crônica (DPC) é uma condição comum que pode acometer mulheres nas suas diversas fases da vida, mais frequentemente durante a menacme, ou seja, o período reprodutivo. Não se trata de uma doença especificamente, mas de um sintoma que pode ser deflagrado ou estar associado a diferentes afecções ou mesmo a outras queixas clínicas, como disfunção sexual, transtornos do humor, sangramento anormal, queixas urinárias e intestinais diversas etc. Acomete uma parcela significativa das mulheres e tem um impacto negativo no curso de vida delas, estando associada a reduzida qualidade de vida, sintomas depressivos, ansiedade, diminuição da produtividade no trabalho e reduzida satisfação sexual (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2021).

Além disso, está associada a um significativo impacto econômico na vida das mulheres e da comunidade como um todo. Embora seja possível aliviar bastante os sintomas das pacientes e até mesmo os suprimir, recorrência acontece com frequência ao longo do seguimento. Isso é motivo de insatisfação não só para as pacientes, mas também para os profissionais que as assistem (BERNARDES, 2010).

Boa caracterização clínica e compreensão pormenorizada dos eventos fisiopatológicos envolvidos certamente trarão avanços substanciais na oferta de medidas terapêuticas eficazes, especialmente em longo prazo. Muitas vezes, o tratamento não é curativo e o cuidado personalizado dentro de uma perspectiva multidisciplinar é a melhor opção (ROQUE & CUNHA, 2013).

O objetivo desta revisão é fornecer uma ampla abordagem atualizada acerca das pneumonias agudas em crianças afim de auxiliar no enfrentamento dessa doença.

Definição de dor Pélvica Crônica

O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) define a DPC como “sintomas dolorosos percebidos como originários de órgãos/estruturas pélvicas, tipicamente com duração maior que 6 meses. Está frequentemente associado com consequências negativas do ponto de vista cognitivo, comportamental, sexual e emocional, bem como com sintomas sugestivos de disfunção do trato urinário, intestinal, assoalho pélvico, miofascial ou ginecológica” (SILVA, 2005).

A inclusão, nessa definição, dos quadros de dor cíclica e dor desencadeada pelo coito é tema de controvérsia, sendo rejeitada por alguns autores. Porém, em seu último boletim, o ACOG considera a dor pélvica cíclica como uma forma de DPC quando traz consequências cognitivas, comportamentais, sexuais e emocionais significativas, além de considerar a dispareunia como um componente da DPC (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

Epidemiologia da dor Pélvica Crônica

Embora existam síndromes dolorosas que acometem adolescentes ou mulheres na pós-menopausa, a maior parte das pacientes encontra-se em idade reprodutiva. A DPC é afecção de alta prevalência em todo o mundo, atingindo até 27% das mulheres em idade reprodutiva e sua taxa de recorrência ao longo da vida pode chegar a 33%. Revisão sistemática da Organização Mundial de Saúde (OMS) descreveu prevalências de 2,1-24% para dor acíclica, 8-21,1% para dispareunia e 16,8-81% para dismenorreia. A prevalência de afecções não ginecológicas é estimada em 20 a 60% das mulheres com dor pélvica crônica (FEDERAÇÃO BRA-

SILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA, 2021).

A queixa de DPC responde por 10-20% das consultas ginecológicas, sendo indicação frequente de procedimentos diagnósticos e cirúrgicos. Estima-se que aproximadamente 20% das histerectomias e 40% das laparoscopias ginecológicas sejam realizadas para tratamento de dor pélvica (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA, 2018).

Epidemiologia da dor Pélvica Crônica

A DPC tem natureza multifatorial e, em decorrência da complexa inervação da pelve, o acometimento de diferentes órgãos e sistemas pode levar a uma mesma manifestação clínica.

No que se refere às etiologias primárias, essas são divididas em causas ginecológicas e não ginecológicas (BERNARDES, 2010).

Dentre as causas ginecológicas, como descritas no **Quadro 5.1**, destacam-se a endometriose, a adenomiose, as aderências e os miomas uterinos. Entre as causas não ginecológicas, são relevantes as intestinais, como a Síndrome do Intestino Irritável (SII) e a constipação crônica; as urológicas, destacando-se a cistite intersticial crônica; as causas osteomusculares e os distúrbios emocionais, sejam como fatores primários ou secundários à DPC (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA, 2021).

Quadro 5.1 Causas de dor pélvica crônica

SISTEMA ACOMETIDO	PRINCIPAIS CAUSAS DE DOR PÉLVICA CRÔNICA
GINECOLÓGICO	Aderências peritoniais; cistos anexiais; salpinge-te/endometrite crônica; endossalpingiose; síndrome do ovário residual; síndrome do ovário remanescente; síndrome de conges-tão pélvica; cistos peritoneais pós-operatórios; adenomiose; endometriose; leiomioma; distopias genitais
UROLÓGICO	Neoplasia de bexiga; infecção urinária de repetição; cistite intersticial; litíase; síndrome uretral
GASTROINTESTINAL	Carcinoma de cólon; obstrução intestinal crônica intermitente; moléstias inflamatórias; obstipação crônica; hérnias de parede abdominal; síndrome do intestino irritável
OSTEOMUSCULAR	Dor miofascial; síndrome do piriforme; coccialgia crônica; alterações de coluna lombossacra; alterações posturais; neural-gias; espasmos musculares de assoalho pélvico
PSICOLÓGICO	Somatização; uso excessivo de drogas; assédio (ou abuso) sexual ou moral; depressão; distúrbios do sono.
OUTROS	Sequestro neural em cicatriz cirúrgica prévia (nerveen-trapment); porfiria; distúrbios bipolares; nevralgia (principal-mente dos nervos ílio-hipogástrico, ilioinguinal, genitofemoral e pudendo); epilepsia abdominal; enxaqueca abdominal.

É importante ressaltar que pode não haver doença orgânica justificando o quadro de algia crônica e que em até um terço das pacientes nenhuma causa é identificada. Além disso,

cumprе salientar que, por vezes, diversas afecções podem coexistir e a associação de enfermidades acaba por acentuar o quadro clínico das

mulheres portadoras de DPC (ENGELER *et al.*, 2012).

Fisiopatologia Epidemiologia da dor Pélvica Crônica

Por se tratar de uma condição que pode ter inúmeras causas primárias e estar associada a outras tantas, a fisiopatologia da dor pélvica crônica é complexa e incerta. Detalhar especificamente a fisiopatologia associada a cada causa seria muito longo e pouco útil para a prática clínica. No entanto, alguns pontos são importantes serem ressaltados (SILVA, 2005).

Dores de origem visceral são percebidas em decorrência de estímulos aferentes que caminham de terminações neurais periféricas (nociceptores) localizadas nas paredes das vísceras e atingem a medula espinal através de fibras aferentes, predominantemente do tipo C, o que lhes confere a característica de terem localização “imprecisa”. Na maioria das vezes, são deflagradas por um processo de distensão ou inflamação, ou mesmo contratilidade aumentada da estrutura (BERNARDES, 2010).

Dores neuromusculares podem ter duas origens distintas. Aquelas oriundas de fâscias, músculos, tendões e outras estruturas somáticas que não as especificamente nervosas também se originam de terminações nervosas periféricas, similares aos nociceptores viscerais, mas cuja aferência se dá, predominantemente, por fibras do tipo A delta, o que lhes confere a característica de serem “mais precisas”, e melhor localizadas. Normalmente, têm os mesmos desencadeantes da dor de origem visceral, sendo os traumas diretos e os processos inflamatórios crônicos os mais comuns (MODOTTE *et al.*, 2005).

Já as dores de origem neurológica se originam por comprometimento da fibra neuronal em si, e não nos nociceptores periféricos. Estão associadas a mecanismos desregulados de exci-

tabilidade neuronal e são deflagradas por um processo inflamatório ou compressivo aplicado diretamente sobre a fibra neuronal. Como essas fibras neuronais estão agrupadas e carregam estímulos diversos além do nociceptivo, é comum a presença de outros sintomas, como hipoestesia, disestesia, parestesia ou mêm-mo anestesia no dermatomo correspondente (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA, 2021).

Além das causas viscerais e neuromusculares, também existem as dores de origem psicogênica. As definições da terminologia não são homogêneas e a fisiopatologia dessas causas de dor é ainda menos conhecida. Potencialmente, originam-se de comprometimento no funcionamento de estruturas supratalâmicas, estrutura primária responsável pela percepção da dor. De fato, não deixam de ser dores de origem neurológica, mas apresentam sintomas e sinais característicos (ENGELER *et al.*, 2012).

Independentemente da causa da dor pélvica crônica, a maioria das pacientes apresenta um evento comum, a sensibilização central, que compreende uma série de eventos que ocorrem no sistema nervoso central e, muito resumidamente, reduzem significativamente o limiar de dor do indivíduo e culminam numa percepção aumentada de dor (BERNARDES, 2010).

Dor Pélvica Crônica de Origem Ginecológica

A endometriose é o diagnóstico mais comum firmado durante as laparoscopias realizadas em mulheres portadoras de DPC. Mulheres com endometriose frequentemente se queixam de DPC que apresenta expressivapiora no período menstrual (dismenorreia), associada a dispareunia profunda. A Doença Inflamatória Pélvica (DIP) parece ser uma causa comum de

DPC em populações com elevada prevalência de doenças sexualmente transmissíveis. Aproximadamente 30% das mulheres com DIP desenvolverão DPC a seguir (NOGUEIRA, 2006).

As aderências pélvicas são formações fibrosas regenerativas, decorrentes de traumas mecânicos, infecções, inflamações ou sangramentos; quando ocorrem na pelve, remetem a infertilidade, DPC, dispareunia e, em casos mais graves, obstrução intestinal. Varizes pélvicas, também são conhecidas como síndrome da congestão pélvica e trata-se de uma condição na qual se observam dilatação e tortuosidade do plexo venoso pélvico associado à diminuição do retorno venoso (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA, 2018).

A adenomiose é presença de tecido endometrial ectópico entre as fibras do miométrio e habitualmente cursa com dor pélvica cíclica, manifestando-se geralmente com dismenorreia intensa e sangramento uterino anormal. A dor pode ser causada pelo sangramento ou pela descamação das ilhas de endométrio presentes no interior do miométrio durante o período menstrual. Os sintomas habitualmente se instalam em torno dos 40 ou 50 anos de idade (ROQUE & CUNHA, 2013).

A síndrome do ovário remanescente é uma condição rara observada em mulheres submetidas a ooforectomia com remoção incompleta do ovário durante o procedimento. Nessas, os fragmentos remanescentes de ovário levam à persistência da função ovariana e podem se apresentar como massas pélvicas e cursar com dor pélvica. Na síndrome do ovário residual, o ovário é preservado intencionalmente e desenvolve, após a cirurgia, alguma afecção que causa dor, como cistos ou aderências (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA, 2021).

Os leiomiomas uterinos podem causar sintomas de pressão e induzir dor pela compressão. Podem ainda causar dor aguda devido a degeneração, torção ou expulsão dos leiomiomas através do colo do útero. A dor crônica é comum nas portadoras de miomas uterinos (ENGELER *et al.*, 2012).

Diagnóstico da dor Pélvica Crônica

A diversidade de órgãos e tecidos com comportamento biomolecular distinto faz da pelve uma região única, por essa razão o diagnóstico da causa da DPC talvez seja um dos mais desafiadores na ginecologia. Nas mulheres que apresentam DPC de origem multifatorial, muitas vezes o único diagnóstico que se pode firmar é o sintomático, ficando a causa real da dor mascarada pela associação de doenças. A dificuldade em estabelecer a causa da dor acentua a insatisfação e frustração, tanto da paciente como dos médicos. Por outro lado, o correto diagnóstico aumenta exponencialmente as chances de sucesso terapêutico. Anamnese minuciosa e exame físico detalhado são pontos fundamentais para a elucidação diagnóstica (NOGUEIRA, 2006).

A entrevista deve abranger as características da dor e a arguição detalhada de todos os sintomas relacionados à queixa, e especial ênfase deve ser dada ao interrogatório sobre diversos aparelhos, dado que quase metade das afecções que levam à DPC não são ginecológicas (BERNARDES, 2010).

O exame físico visa confirmar ou excluir hipóteses aventadas durante a anamnese. Deve sempre incluir palpação de todo o abdômen com rastreamento de pontos dolorosos, sejam superficiais ou profundos, além de palpação da região lombar, articulação sacroilíaca e sínfise púbica. As cicatrizes devem ser notadas e alterações como fibroses, nódulos ou pontos-gatilho devem ser identificadas. O exame gine-

cológico é uma etapa fundamental na avaliação da paciente com DPC (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA, 2018).

Exames Complementares na dor Pélvica Crônica

A anamnese, o exame físico e a avaliação psicológica são os componentes mais importantes para o diagnóstico de DPC. A complementação propedêutica com exames laboratoriais, de imagem ou mesmo cirurgia varia amplamente a depender das hipóteses aventadas (ENGELER *et al.*, 2012).

Na maioria dos casos, exames laboratoriais ou de imagem pouco auxiliam na confirmação diagnóstica da causa de DPC, porém são importantes na exclusão de outras afecções associadas e na definição da programação terapêutica. Devem ser solicitados, de forma racional, com base na história clínica e no exame físico. A solicitação indiscriminada de inúmeros exames não traz benefícios às pacientes (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA, 2011).

A Ultrassonografia Transvaginal (USTV) é recomendada para todos os casos de dor pélvica crônica; a ressonância magnética da pelve fornece imagens de alta qualidade, mas não acrescenta informações relevantes à USTV na maioria das vezes e deve ser priorizada em casos específicos; a ultrassonografia de parede abdominal é indicada sempre que haja suspeita de comprometimento da parede abdominal associado a massas e quando a paciente não apresenta melhora clínica satisfatória após tratamento inicial de neuropatia ou síndrome miofascial abdominal (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA, 2018).

Urina tipo I e urocultura é recomendada sempre que há sintomas relevantes e referentes

ao sistema urinário, como disúria, polaciúria, dor durante o enchimento vesical ou durante à micção; a ultrassonografia de vias urinárias é indicada como avaliação inicial em mulheres com risco aumentado para lesões neoplásicas ou hematúria, ou, ainda, para aquelas que sabidamente têm diagnóstico de cálculos e/ou infecção urinária de repetição; a cistoscopia é indicada quando há suspeita de síndrome da bexiga dolorosa ou cistite intersticial que não responderam ao tratamento de primeira linha ou quando há hematúria ou suspeita de lesão neoplásica; a urodinâmica pode ser solicitada quando há suspeita clínica de síndrome da bexiga dolorosa ou cistite intersticial associada à incontinência urinária (ROQUE & CUNHA, 2013).

Pesquisa de sangue oculto nas fezes deverá ser solicitada quando há suspeita de lesões neoplásicas ou inflamatórias do sistema intestinal, queixas intestinais em mulheres com mais de 50 anos e história familiar de polipose intestinal ou outra doença intestinal inflamatória; a colonoscopia é recomendada quando há suspeita de endometriose acometendo o sistema digestório pélvico ou quando a paciente tem um exame de sangue oculto nas fezes positivo, ou suspeita de lesão neoplásica ou inflamatória do intestino, ou quando não obteve melhora clínica com a instituição das terapias de primeira linha (BERNARDES, 2010).

A laparoscopia em geral, deve ser realizada quando é necessário diagnóstico diferencial com outras condições, como massas anexiais, por exemplo, ou quando não houve melhora clínica após tratamento de dores presumidamente de origem visceral. O procedimento se associa à detecção de anormalidades em 30% a 80% das pacientes com DPC, mas a associação causal com a condição clínica nem sempre é evidente (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS

ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2020).

Tratamento da dor Pélvica Crônica

A discrepância entre sintomas e achados no exame físico é frequente nas síndromes dolorosas. Em decorrência da neuroplasticidade e mecanismos de amplificação da sensibilidade à dor, em algumas ocasiões a queixa parece desproporcional aos achados limitados do exame físico e exames de imagem, e nenhuma das alterações encontradas parece explicar, por si só, o quadro de dor (MODOTTE *et al.*, 2005).

Dentre as medidas não medicamentosas para o tratamento da DPC tem-se: mudanças no estilo de vida com aquisição de hábitos saudáveis, identificação de fatores alimentares associados, como reduzir ou evitar alimentos ácidos, bebidas gaseificadas, cafeína, álcool, pimenta entre outros; fisioterapia do assoalho pélvico que apresenta uma ampla opção de modalidades potencialmente úteis, particularmente a pacientes com espasmo dos músculos do assoalho pélvico e síndromes miofasciais; exercício físico, reabilitação, acupuntura, terapia cognitivo-comportamental também possuem evidências dos seus benefícios sem associação com efeitos adversos sérios (BERNARDES, 2010).

No tratamento medicamentoso são utilizados: anti-inflamatórios não esteroidais como diclofenaco (75 mg, via oral, duas vezes ao dia), nimesulida (50 a 200 mg, via oral, duas vezes ao dia), naproxeno (250 a 500 mg, via oral, uma a duas vezes ao dia), ibuprofeno (600 a 800 mg, via oral, três vezes ao dia), cetoprofeno (100 a 300 mg, via oral, uma vez ao dia); opioides como tramadol (50 mg a 500 mg, via oral, ao dia), codeína (usualmente combinada com paracetamol 30 mg a 120 mg, via oral, ao dia), morfina (20 mg a 200 mg, via oral, ao dia, divididos em duas ingestas) (FEDERAÇÃO

BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2021).

O uso de progestágenos, independentemente da causa primária, como acetato de medroxiprogesterona injetável, tem sido associado à melhora clínica significativa da dor, mesmo quando a etiologia não é identificada. Medicamentos como os antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e inibidores seletivos de recaptação da serotonina e noradrenalina podem ser utilizados em algumas situações, principalmente para tratamento de dores neuropáticas ou quando associadas a transtornos do humor, como depressão e ansiedade (ROQUE & CUNHA, 2013).

A injeção de anestésico tópico é recomendada com injeção local de anestésicos nos pontos-gatilho para tratar síndrome miofascial e neuralgias mediante o bloqueio de nervos ilioinguinais, ilioipogástricos ou pudendos (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2018).

Medidas Cirúrgicas para dor Pélvica Crônica

É recomendado a adesiólise para o tratamento da DPC quando identificada a presença de aderências no intraoperatório. No entanto, deve-se levar sempre em conta o princípio de não maleficência, ou seja, é preciso ponderar o risco de lesão de estruturas nobres e complicações advindas da adesiólise. Cirurgias ablativas (ablação de ligamentos uterossacros e neurectomia pré-sacral) em geral, não são indicadas, pois não há evidências de melhora significativa. Além disso, a taxa de complicações é significativa (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2011).

A histerectomia é recomendada em algumas condições, como no tratamento da dor

associada a leiomiomas ou adenomiose, particularmente a mulheres que não responderam, de forma satisfatória, ao tratamento clínico com progestágeno. Quando indicada nessas situações, 60% a 80% das mulheres referem melhora clínica significativa. Entretanto, cerca de 40% mantêm-se insatisfeitas com o tratamento, sem-

do o prejuízo na qualidade de vida e a piora da dor no pós-operatório aproximadamente três a cinco vezes maiores nas mulheres com depressão associadas (SILVA, 2005).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNARDES, J. Dor pélvica e dismenorreia. *Federação das sociedades portuguesas de obstetrícia e ginecologia*, v. 2, cap 10, p. 167, 2010. Disponível em: http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_10.pdf. Acesso em 10 Mar 2022.

ENGELER, D. *et al.* Diretrizes em dor pélvica crônica. *European Urology*, v. 57, p. 342, 2012.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA. Dor pélvica crônica: como diagnosticar e tratar uma das maiores angústias das mulheres. *Feminina FEBRASGO*, v. 48, p. 5, 2020.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA. Dor pélvica crônica. *Protocolos FEBRASGO*, v. 1, p. 17, 2018.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSETRÍCIA. Dor pélvica crônica: como diagnosticar e tratar uma das maiores

angústias das mulheres. *Feminina FEBRASGO*, v. 48, p. 5, 2020.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Endometriose em Mulheres com Dor Pélvica Crônica: Tratamento Clínico. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, v. 1, p.1, 2011.

MODOTTE, W.P. *et al.* Mapeamento Consciente da Dor Pélvica Crônica. *Revista Brasileira de Videocirurgia*, v. 3, p. 4, p. 220, 2005.

NOGUEIRA, E.E. *et al.* Abordagem da dor pélvica crônica em mulheres. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 28, p. 12, 2006.

ROQUE, M. & CUNHA, T.M. Dor Pélvica Crônica de Origem Ginecológica. *Acta Radiológica Portuguesa*, v. 25, n. 97, p. 37, 2013.

SILVA, L.P. Dor pélvica crônica: desafio ao dualismo. *Fundação Oswaldo Cruz*, v. 1, p. 1, 2005.



Capítulo 6

DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

ANTONIA INDELICATO MILANO¹

BARBARA FARKASVOLGYI¹

ANA LUIZA ESTEVES DE CASTRO¹

ANTONIETTA SALDANHA ALVES BORTOLONE MERLO¹

¹Discente – Bacharel em Medicina na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

Palavras-chave: Doença inflamatória pélvica; Dor Pélvica; Atenção Integral à Saúde da Mulher.

INTRODUÇÃO

A doença inflamatória pélvica (DIP) é uma síndrome inflamatória e infecciosa polimicrobiana subsequente dos órgãos do trato genital feminino superior, acometendo portanto, o útero, as tubas uterinas, a superfície peritoneal, os ovários e outras estruturas contíguas a esse trato (MELO *et al.*, 2021). Este acometimento advém de uma contaminação que ascende da vagina para o colo do útero e por fim para as regiões supracitadas, sendo esta via a mais comum, entretanto salienta-se que há a possibilidade de contaminação também pela via linfática ou hematogênica (ASSIS *et al.*, 2021).

Grande parte das mulheres infectadas se apresentam como assintomáticas ou oligossintomáticas, representando um total de 65% dos casos. Entretanto, mesmo assim, algumas podem apresentar sintomas típicos de cervicite, como corrimento vaginal, sangramento vaginal anormal e corrimento purulento endocervical, o que pode ser indicativo de infecção e proliferação bacteriana no trato genital alto, sendo portanto, indicação para pesquisa de clamídia e gonococo, principalmente em pacientes que apresentam fatores de risco para DIP (ROSS & CHACKO, 2021).

É válido ressaltar que uma das principais complicações relacionadas é a infertilidade. Dados trazidos pela literatura comprovam que 10% das mulheres em idade fértil tem um histórico de doença inflamatória pélvica e que dentre estas, 25% podem tornar-se inférteis (ASSIS *et al.*, 2021). Ainda, segundo (Menezes *et al.*, 2021) após sete anos do primeiro episódio de DIP, 19% das mulheres podem apresentar infertilidade e 42,7% desenvolver dor pélvica crônica como complicação da doença. Com isso, vemos a importância de uma anamnese detalhada, exame clínico e propedêutica de forma criteriosa, para possibilitar um diagnóstico e tratamento adequado, proporcionando

uma menor incidência de complicações tardias (ROSS & CHACKO, 2021).

Etiologia

Os principais agentes etiológicos causadores da DIP são *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. A DIP é uma infecção polimicrobiana e, comumente, essas duas espécies de bactérias são as primeiras a infectar o trato genital superior da mulher, permitindo posteriormente, a colonização por outros microrganismos. Também foram descritos como contribuidores da doença *Mycoplasma genitalium*, bactérias dos gêneros *Peptostreptococcus* e *Bacteroides*, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Streptococcus pyogenes* (JENNINGS & KRYWKO, 2021).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DIP inicia-se pela ascensão dos agentes etiológicos causadores da doença pela vagina e colo do útero e acontece preferencialmente no período pós-menstrual, uma vez que nesse momento há condições favoráveis de pH, abertura do orifício uterino e contratilidade uterina que irão facilitar a dinâmica ascendente dos microorganismos (ASSIS *et al.*, 2020).

Tradicionalmente, o canal cervical é considerado a barreira protetora do trato reprodutivo superior. A infecção endocervical por patógenos sexualmente transmissíveis quebra essa barreira, permitindo que as bactérias vaginais entrem nos órgãos reprodutivos superiores, infectem o endométrio e, em seguida, a endossalpinge, o córtex ovariano, peritônio pélvico e estroma subjacente (MENEZES *et al.*, 2020).

As razões pelas quais as bactérias do trato genital inferior causam doença inflamatória pélvica em apenas uma minoria de mulheres não são totalmente compreendidas, mas podem

estar relacionadas à variação genética, mensuração retrógrada, respostas imunes, carga bacteriana de patógenos e flutuações do ciclo hormonal. O efeito bacteriostático do muco cervical menstrual é menor. A progressão da infecção aeróbia determina maior consumo de oxigênio e redução do potencial de oxirredução local, que juntamente com a inativação do tecido proporciona um ambiente para condições microaerofílicas ou mesmo anaeróbicas (Teoria de Monif). No ambiente, os microrganismos que atingem o trato reprodutivo superior entram em um estágio de crescimento lento e produzem bactérias anaeróbicas oportunistas. Como resultado, tem-se uma variedade de perfis de infecção microbiana (MENEZES *et al.*, 2020).

A maioria dos casos é causada por patógenos sexualmente transmissíveis, como *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. Um pequeno número de casos agudos não são transmitidos sexualmente, mas estão relacionados a bactérias que colonizam o trato genital inferior ou microrganismos intestinais, como *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* e espécies de *Campylobacter*, além de patógenos respiratórios como por exemplo: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* do Grupo A e *Staphylococcus aureus*. Os aeróbios facultativos da microbiota são considerados potenciais patógenos (MENEZES *et al.*, 2021).

Ressalta-se que a *C. trachomatis* é o agente causador da DIP em 50% a 60% dos casos agudos em países desenvolvidos. No que tange à sua fisiopatogenia, acredita-se que a bactéria é responsável pela ativação de uma resposta imune inata que é mediada por células epiteliais infectadas e de uma resposta celular T adaptativa. Em experimentos com primatas, a infecção recorrente por *C. trachomatis* foi responsável

pela infiltração mononuclear de células T CD8+ e deposição de tecido conjuntivo que resultaram em fibrose significativa das tubas uterinas. Nesse contexto, a bactéria desenvolveu mecanismos eficazes para se salvar da destruição por autofagia ou pelo sistema imunológico do hospedeiro. Dessa maneira, a forma intracelular replicativa não infecciosa do microrganismo, também chamada de corpo reticulado, pode entrar em um estado latente em que cessam as atividades replicativas durante o período desfavorável ao processo até que o ataque imunológico seja interrompido e a fissão binária reiniciada (MELO *et al.*, 2021).

Estudos relacionaram quadros de infertilidade por *C. trachomatis* à diversas modificações da fisiologia reprodutiva feminina e masculina. As chamadas proteínas de choque térmico - *heat shock proteins* (HSP) consistem em moléculas de estresse que garantem a sobrevivência dos organismos em condições ambientais adversas. Elas também estão associadas a várias condições patológicas, apesar de estarem, inicialmente, associadas a propriedades benéficas e fisiológicas. Algumas HSPs são reconhecidas como antígenos de alguns patógenos, como a *C. trachomatis*. Dessa forma, a infecção detectada e prolongada por *C. Trachomatis* provoca a produção de anticorpos contra as proteínas de choque térmico de clamídia, gerando insucessos na Fertilização in vitro (FIV), provavelmente porque essas proteínas são homólogas à humana (ASSIS *et al.*, 2020).

A DIP causada pela *N. gonorrhoeae* representa cerca de 40% de todos os casos e inicia-se comumente no colo uterino, local que marca a divisão entre o trato reprodutor inferior, composto por vagina e ectocérvice, e o trato reprodutor superior, constituído por útero, tubas uterinas e ovários. Essas infecções cervicais podem ser sintomáticas ou assintomáticas, porém, em casos de tratamento incorreto, até 20 delas

podem adquirir caráter ascendente e acometer endométrio e tubas uterinas. Nas tubas uterinas, a bactéria pode causar um quadro de salpingite e, logo em seguida, progredir para a DIP (MELO *et al.*, 2021).

Fatores de Risco

Dentre os principais fatores de risco para a DIP incluem-se mulheres sexualmente ativas com idade inferior a 25 anos, relações sexuais desprotegidas, histórico de múltiplos parceiros sexuais e início da vida sexual com idade inferior a 15 anos (CURRY *et al.*, 2019). Além disso, a literatura retrata que um dos fatores de maior relevância diz respeito a baixos níveis educacionais e socioeconômicos, fato este que entra em concordância com as afirmações realizadas pelo Ministério da Saúde, em que se ressalta que pessoas com baixa escolaridade, famílias com baixa renda e desempregados tem maior chance de desenvolver DIP, principalmente na adolescência (MAIA *et al.*, 2021).

O Ministério da Saúde alega que a conduta sexual dos indivíduos faz com que estes se tornem mais suscetíveis a adquirir Infecções Sexualmente transmissíveis (ISTs), que também são tidas como fatores de risco para o desenvolvimento da DIP (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Tendo em vista este fato, é possível justificar porque o risco para desenvolvimento de DIP é maior entre adolescentes quando comparado a mulheres sexualmente ativas acima de 25 anos, uma vez que os fatores biológicos comportamentais da adolescência triplicam o risco de evolução para a Doença Inflamatória Pélvica. Ademais, além desse início precoce das atividades sexuais, a manipulação uterina, o tabagismo e o uso de drogas também estão associados (MAIA *et al.*, 2021).

Ainda em concordância com o maior risco de desenvolvimento de DIP entre mulheres com vida sexual ativa e com menos de 25 anos,

pode-se afirmar que isto ocorre devido a imaturidade do sistema imunológico em adjunto a um maior conteúdo de epitélio colunar cervical. Fatos estes que proporcionam o desenvolvimento e vão de encontro a patogênese da clamídia (ASSIS *et al.*, 2021)

Relacionam-se às ISTs indivíduos previamente ou atualmente infectados por clamídia, micoplasmas e gonococos na cérvix uterina, além daqueles que foram contaminados por *C. trachomatis*, já que este tem maior chance de desenvolver uma infecção no trato genital superior, representando até 30% dos casos e aumentando, conseqüentemente, a chance de desenvolver DIP. Pode-se dizer que salpingite também pode levar a tal quando, sendo que esta apresenta um risco de aparecimento de 4 a 6 vezes maior em indivíduos com múltiplos parceiros sexuais (MAIA *et al.*, 2021).

Por fim, é necessário destacar que algumas infecções são assintomáticas ou apresentam poucos sinais e sintomas, fato este que contribui para a transmissão de bactérias para parceiros sexuais. Aliado a isto, tem-se o fato de que muitas mulheres acreditam estar em um relacionamento monogâmico ou não tem o conhecimento sobre o parceiro ser portador de alguma IST, desta forma, reforça-se que há um baixo limiar no quesito de triagem. Isto contribui diretamente para o aumento de casos de Doenças Inflamatória Pélvica, uma vez que o portador não tratado contribui como reservatório para transmissão (MAIA *et al.*, 2021; ASSIS *et al.*, 2021).

Diagnóstico

O diagnóstico da DIP pode ser feito na presença concomitante de dor hipogástrica, dor a palpação de anexos e dor à mobilização cervical, associadas a, pelo menos, uma das seguintes manifestações: temperatura axilar superior a 37,5° C, temperatura retal superior a 38,5° C, secreção vaginal anormal, massa pélvica, mais

de cinco leucócitos por campo de imersão em análise do muco endocervical, leucocitose em sangue periférico, proteína C reativa ou velocidade de hemossedimentação elevadas e confirmação laboratorial de infecção cervical por gonococo, micoplasma ou clamídia. Entretanto, o diagnóstico pode ser concluído com a presença de apenas um dos seguintes critérios: láparoscopia com evidência de DIP, evidência histopatológica de endometrite e presença de abscesso tubo-ovariano ou em fundo de saco de Douglas em exame de imagem (MENEZES *et al.*, 2021).

Os diagnósticos diferenciais incluem gravidez ectópica, ruptura de cisto ovariano, torção ovariana, endometriose, cistite, apendicite, diverticulite, pielonefrite e lesão traumática (JENNINGS & KRYWKO, 2021).

A ultrassonografia transvaginal ou pélvica pode ser utilizada de forma complementar para o diagnóstico de DIP, uma vez que é possível observar, se presente, o abscesso tubo-ovariano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Desta forma, os achados ultrassonográficos geralmente incluem presença de coleções líquidas nas tubas uterinas e fundo de saco de Douglas, formações sólidas indicativas de abscesso e borramento na região uterina e seus anexos (MAIA *et al.*, 2021). Além disso, a presença de uma fina camada de líquido preenchendo a tuba uterina e líquido livre na pelve são também achados sugestivos dessa enfermidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Ademais, existem outros exames que podem corroborar de maneira positiva para o diagnóstico, porém, além de não estarem sempre presentes no sistema seu uso também não é justificado quando os sintomas apresentados pela paciente são vagos. Dentre estes pode-se citar a laparoscopia e os exames bacteriológicos (MAIA *et al.*, 2021).

Por sua vez, se tratando de outros exames complementares pode-se citar exames laboratoriais que envolvem β HCG, hemograma completo, proteína-C reativa, VSG, exame a fresco de secreção vaginal, imunofluorescência direta para clamídia, urocultura, teste Anti-HIV, VDRL e HbsAg. Além do exame qualitativo de urina, para realizar a exclusão de infecção do trato urinário (ITU) (MAIA *et al.*, 2021).

Por fim, ressalta-se que o diagnóstico da DIP depende de inúmeros fatores, envolvendo sua história clínica, exame físico completo, exames laboratoriais e de imagem, uma vez que apresenta uma gama de sinais e sintomas. Fato este que dificulta o seu diagnóstico certo. Além disso, pode-se afirmar que é mandatória a investigação de acometimento sistêmico para fechar o diagnóstico, uma vez que este costuma ser multifatorial pela inexistência de exames sensíveis e específicos para estabelecer o diagnóstico de DIP por si só (MAIA *et al.*, 2021).

Tratamento

Os esquemas terapêuticos são eficazes para o tratamento das infecções causadas pelos seguintes patógenos: *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*; anaeróbios (que podem causar lesão tubária), principalmente o *Bacteroides fragilis*; vaginose bacteriana; bactérias Gram-negativas; bactérias facultativas e estreptococos, mesmo que esses agentes não tenham sido confirmados nos exames laboratoriais. Em consequência da diversidade de agentes etiológicos envolvidos na DIP, a conduta adequada é a associação de antibióticos, não sendo recomendada a monoterapia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O tratamento da DIP leve à moderada é feito no ambiente ambulatorial, e deve ser realizado por meio da administração intramuscular única de uma Ceftriaxona (500 mg), de um comprimido de Doxiciclina (100 mg) via oral,

duas vezes ao dia, por 14 dias e dois comprimidos de Metronidazol (250 mg) via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O tratamento hospitalar é recomendado em casos de falha na terapêutica ambulatorial, pacientes com abscesso tubo-ovariano, gestantes, ou indivíduos com estado geral grave, com náuseas, vômitos e febre. Sendo a primeira opção de tratamento o uso de Ceftriaxona (1 g) endovenosa, uma vez ao dia, por 14 dias, um comprimido de Doxiciclina (100 mg), via oral, duas vezes ao dia, por 14 dias e Metronidazol (400 mg) por via endovenosa, de 12 em 12 horas. É importante ressaltar que em caso de gravidez a Doxiciclina é contraindicada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O tratamento precoce diminui a incidência de complicações tardias, como a infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Desse modo, é recomendado o início imediato do tratamento por menor que seja a suspeita (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Em caso de desidratação, o uso de fluídos é indicado. Além disso, podem ser administrados analgésicos e anti-inflamatórios para controle dos sintomas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Complicações

Com intuito de estratificar a DIP de acordo com seus níveis de gravidade, a fim de promover um tratamento prévio e adequado e, portanto, menor incidência de complicações, foi criada uma classificação clínico-laparoscópica. Nessa, o estágio I, de menor gravidade, consiste em endometrite ou salpingite sem peritonite; o estágio II é marcado por salpingite aguda com peritonite; o estágio III apresenta salpingite aguda com oclusão tubária ou abscesso tubo-ovariano; o estágio IV é caracterizado por abscesso tubo-ovariano roto; e, por fim, o estágio

V, de maior gravidade, que ocorre quando há a presença de tuberculose genital associada a qualquer um dos estágios supracitados. O primeiro estágio pode ser tratado ambulatorialmente, ao passo que os outros quatro devem cursar com tratamento hospitalar (CURRY *et al.*, 2019).

Além disso, a DIP causa dor pélvica crônica em aproximadamente um terço das mulheres acometidas, infertilidade, que independe da paciente ser sintomática ou assintomática, gravidez ectópica em decorrência dos danos causados nas trompas de Falópio e infecções intra-abdominais. Estima-se que a dor pélvica crônica seja consequência dos processos inflamatórios, infecciosos e cicatriciais ocasionados pela infecção (JENNINGS & KRYWKO, 2021).

O impacto em relação à fertilidade mostra-se muito relevante, uma vez que mulheres com histórico de DIP apresentam-se cinco vezes mais inférteis que mulheres sem DIP. Ainda, é possível ver que essa infertilidade tem maior probabilidade de ocorrência caso a infecção se dê por clamídia, em casos recorrentes da doença, se o tratamento for iniciado tardiamente ou em casos de DIP mais graves. Além da infertilidade, foi visto que a taxa de gravidez ectópica após DIP é de cerca de 7,8%, enquanto a taxa de gravidez ectópica sem DIP é de 1,3% (JENNINGS & KRYWKO, 2021).

Outra complicação possível, porém, rara, é a perihepatite, também denominada Síndrome de Fitz-Hugh Curtis. Clinicamente, pode ser assintomática ou ser caracterizada pela presença, em mulheres com diagnóstico prévio de DIP, de dor em hipocôndrio direito que piora com a movimentação do corpo. Também pode haver dor referida no ombro direito decorrente da inflamação da cúpula diafragmática direita. Na fase aguda dessa síndrome, ocorre inflamação da cápsula de Glisson, da superfície do

diafragma e da parede abdominal. Já na fase crônica, há a presença de aderências entre a cápsula hepática e o peritônio parietal, deno-

minadas aderências em corda de violino, conforme evidenciado na **Figura 6.1** (MARTÍNEZ *et al.*, 2019).

Figura 6.1 Aderência em corda de violino em consequência da síndrome de Fitz-Hugh-Curtis



Fonte: Martínez *et al.*, 2019

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSIS, L.V. *et al.* Chlamydia Trachomatis e o risco de doença inflamatória pélvica evoluindo para quadro de infertilidade feminina. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 19, p. 1, 2021.

CURRY, A. *et al.* Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *American Family Physician*, v. 100, n. 16, p. 357, 2019.

JENNINGS, L.K. & KRYWKO, D.M. Pelvic Inflammatory Disease. *National Library of Medicine: StatPearls*, 2021.

MAIA, J.R.S.M. *et al.* Fatores que determinam o desenvolvimento da Doença Inflamatória Pélvica. *DêCiência em Foco*, v. 5, n. 1, p. 77, 2021.

MARTÍNEZ, J.A.M. *et al.* Fitz-Hugh-Curtis syndrome: incidental finding during the study of female infertility. *Medicentro Electrónica*. V. 23, n.2, 2019.

MELO, G.H.R. *et al.* Doença inflamatória pélvica: fisiopatologia, investigação diagnóstica e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 7, n. 10, p. 98440, 2021.

MENEZES, M.L.B. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: doença inflamatória pélvica. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT): Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes#:~:text=LA>>. Acesso em 06 jan. 2022.

ROSS, J. & CHACKO, M. Pelvic inflammatory disease: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate*, 2020.



Capítulo 7

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

LAIS ASSUNÇÃO VILEFORT¹
VICTOR HUGO ESTEVES TEIXEIRA²
TÚLIO CASTRO DE SOUZA³
GABRIELA MAIA BARBOSA⁴

¹Médica – Graduada pela Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH), Minas Gerais

²Discente - Centro Universitário de Valença (UNIFAA), Rio de Janeiro

³Discente - União Educacional do Vale do Aço (UNIVAÇO), Minas Gerais

⁴Médica – Graduada pela Universidade do Rio Verde (UNI-RV), Goiás

Palavras-chave: Sangramento uterino anormal; Mulheres, Ginecologia

INTRODUÇÃO

O Sangramento Uterino Anormal (SUA) é uma condição comum que afeta até 40% de mulheres no mundo. Apresenta um impacto negativo importante na qualidade de vida das mulheres e associa-se a elevados custos econômicos diretos e indiretos. O SUA tem sido reconhecido como um problema clínico que interfere na saúde pública em todo o mundo. Trata-se de uma condição desafiadora tanto para as mulheres afetadas quanto para os profissionais de saúde no que se refere ao diagnóstico e tratamento (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2021).

Em 2011, um grupo de especialistas propôs uma classificação para as desordens que causam o SUA, que facilitou seu entendimento, avaliação e tratamento, além de possibilitar comparações entre dados da literatura científica. Esse esquema é conhecido como PALM-COEIN, onde cada uma das letras denomina uma das etiologias do sangramento. O sistema PALMCOEIN é aplicável uma vez excluídas causas de sangramento relacionadas à gravidez (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2018).

Após a exclusão de gestação, a evolução inicial inclui história detalhada do sangramento e de antecedentes, com foco em fatores de risco para câncer de endométrio, coagulopatias, medicações em uso, doenças concomitantes, além de exame físico completo, com foco em sinais da síndrome dos ovários policísticos, resistência insulínica, doenças da tireoide, petéquias, equimoses, lesões da vagina ou colo do útero, além de tamanho do útero (PREFEITURA DE LONDRINA, 2019).

As lesões estruturais classificadas como PALM têm tratamento específico de acordo com o diagnóstico. Utilizar hemograma, dosa-

gem de ferritina e ultrassonografia pélvica. A meta do tratamento é a redução do fluxo menstrual, reduzindo morbidade e melhorando a qualidade de vida. O tratamento por meio de terapêutica farmacológica ou medicamentosa é considerado a primeira linha a ser seguida, sempre que possível (FILHO, 2015)

O objetivo desta revisão é fornecer uma ampla abordagem acerca do sangramento uterino anormal, uma condição clínica que afeta mulheres de todas as faixas etárias, podendo prejudicar de forma significativa a qualidade de vida das mesmas.

Definição de Sangramento Uterino Anormal

O SUA é definido como perda menstrual excessiva com repercussões físicas, emocionais, sociais e materiais na qualidade de vida da mulher que podem ocorrer isoladamente ou em combinação com outros sintomas. Evidências sugerem repercussões negativas quando a perda menstrual ultrapassa 80 mL por ciclo menstrual. A determinação objetiva da PSM é difícil de ser realizada fora do contexto da pesquisa clínica. Dessa forma, a definição do SUA associada à qualidade de vida substituiu a avaliação objetiva da PSM como critério diagnóstico para o SUA (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2017).

Epidemiologia do Sangramento Uterino Anormal

A prevalência do SUA varia de acordo com a sua forma de avaliação. A avaliação subjetiva ou autorrelato, que incluem o impacto global na qualidade de vida, associam-se a taxas de prevalência mais elevadas em comparação às avaliações objetivas. Considerando uma Perda Menstrual (PSM) superior a 80 mL por ciclo, a prevalência varia de 9 a 14% das mulheres.

Quando são incluídas avaliações subjetivas e autorrelatos, a prevalência varia de 8 a 52% (ASSOCIAÇÃO DE GINECOLOGISTAS E OBSTETRAS DE MINAS GERAIS, 2017).

Pode-se considerar que, em média, o SUA afeta uma a cada três mulheres em todo o mundo. Existem fatores que limitam o reconhecimento dessa condição tanto pelos profissionais de saúde quanto pelas mulheres afetadas. Os profissionais da saúde encontram obstáculos ao avaliar o volume menstrual e a acurácia das informações obtidas das pacientes. Fatores culturais e falta de informações representam barreiras para o reconhecimento do SUA pelas mulheres. A falta de conhecimento sobre SUA e a presença de ideias equivocadas podem limitar o acesso ao tratamento (FILHO, 2015).

Um estudo mostrou que 41% das mulheres com PSM superior a 80 mL consideram que seu sangramento é moderado ou mesmo excessivo. Por outro lado, no grupo com PSM menor que 20 mL, 14% consideram seu sangramento como aumentado. Outro estudo global com mais de 6.000 mulheres mostrou que 48% delas apresentavam pouco ou nenhum conhecimento sobre SUA. Entre aquelas mulheres com diagnóstico de SUA, 59% consideravam que seu sangramento era normal, 41% acreditavam que não havia tratamento disponível e apenas 35% relataram o seu problema a um profissional de saúde (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2021).

Entre os médicos, uma série de fatores clínicos dificultam o diagnóstico de SUA. Na prática clínica diária, a medida objetiva da perda menstrual não é factível e, por isso, o diagnóstico é baseado na informação obtida da paciente. A situação é agravada pela falta de definições claras do SUA, além da falta de acesso e padronização dos métodos prope-
dêuticos. Apesar das repercussões significa-

tivas do SUA, os sistemas de saúde ainda apresentam ampla variação na capacidade de fornecer abordagem adequada às pacientes, por falhas na disponibilidade de serviços para o diagnóstico e tratamento das mulheres afetadas (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2018).

Etiologia do Sangramento Uterino Anormal

A nomenclatura referente ao sistema de classificação para as causas de SUA foi revisada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), no início de 2011, para facilitar a comunicação, o atendimento e a pesquisa. São nove categorias dispostas de acordo com a sigla PALM-COEIN: pólipos, adenomiose, leiomioma, malignidade e hiperplasia do endométrio, coagulopatia, disfunção ovulatória, endometrial, iatrogênica e causas não classificadas (FILHO, 2015).

A prevalência dos pólipos endometriais varia de 7,8% a 34%, em mulheres com sangramento uterino anormal, sendo mais comuns em mulheres na peri e pós-menopausa. Na adenomiose, a sintomatologia é variável, destacando-se dor pélvica, fluxo menstrual prolongado na fase folicular ou sangramento de maior volume, e relacionam-se, essencialmente, com a profundidade do miométrio atingido. As estimativas da prevalência de adenomiose variam amplamente, de 5% a 70%, em parte, pela inconsistência do diagnóstico. Nos miomas, os sintomas variam de acordo com a localização. Os submucosos são os mais envolvidos com o SUA. Os miomas são classificados, segundo a FIGO, em submucosos, intramurais e subserosos (ASSOCIAÇÃO DE GINECOLOGISTAS E OBSTETRAS DE MINAS GERAIS, 2017).

A malignidade, embora deva ser lembrada em todas as etapas da vida, tem sua incidência

umentada após a menopausa. Qualquer alteração dos mecanismos de coagulação pode se expressar clinicamente por SUA. A causa mais comum é a doença de von Willebrand, porém, também, devem ser lembradas hemofilia, disfunções plaquetárias, púrpura trombocitopênica e os distúrbios de coagulação associados a doenças como hepatopatias, leucemia. Os sangramentos anovulatórios podem ocorrer em qualquer época, embora se concentrem nos extremos do período reprodutivo. Devem ser incluídos, além dos sangramentos anovulatórios, os sangramentos irregulares decorrentes de outras disfunções ovulatórias (como a insuficiência do corpo lúteo e o encurtamento da fase folicular da pré-menopausa) (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2018).

Distúrbios primários do endométrio, frequentemente, manifestam-se como alterações de hemostasia endometrial local, decorrente de resposta inflamatória, como, por exemplo, na doença inflamatória pélvica. Entre as causas iatrogênicas responsáveis por SUA, devem ser lembrados os sistemas intrauterinos medicados ou inertes e agentes farmacológicos que alteram diretamente o endométrio, interferindo nos mecanismos de coagulação do sangue, ou influenciando a ovulação (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2018).

Os anticoncepcionais hormonais estão, com frequência, associados a sangramentos intermenstruais e manchas (spotting). Outros medicamentos são anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, anti-epiléticos, hormônios da tireoide antidepressivos, tamoxifeno e corticóides. Entre as causas não classificadas, incluem-se as lesões locais ou condições sistêmicas raras que podem causar SUA, a exemplo das má-formações arteriovenosas, da hipertrofia miométrial, da istmocele e das alterações mülle-

rianas (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2021).

Fisiopatologia do Sangramento Uterino Anormal

Ciclos anovulatórios podem ocorrer em qualquer época do menacme, mas é particularmente frequente nos extremos da vida reprodutiva, seja logo após a menarca ou no período pré-menopausa. Na puberdade, a anovulação se deve a uma imaturidade do eixo Córtex-Hipotálamo-Hipófise-Ovário (C-H-H-O), ainda incapaz de levar um folículo ao estágio maduro e desencadear o pico ovulatório de LH. Nesta época é comum encontrarmos os ovários policísticos (óbvio, se existe uma população folicular adequada e a presença de FSH, os folículos crescerão até um diâmetro aproximado de 6 a 8 milímetros, acumulando abaixo da superfície, dando-lhe o aspecto policístico) (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2017).

No menacme, a anovulação crônica é consequência geralmente de um mecanismo de feedback inapropriado, cujo resultado levará invariavelmente aos ovários policísticos. No período climatérico, a anovulação se deve à falência funcional dos ovários, quando ainda produzem estrogênios, mas não mais ovulam e consequentemente não produzem progesterona. Também os ovários poderão estar policísticos, desde que exista ainda uma população folicular suficiente, porém, não é a regra (FILHO, 2015).

O sangramento ocorre superficialmente, na camada compacta, e representa uma perda por privação estrogênica (hemorragia de privação) ou por níveis estrogênicos incapazes de manter um estímulo endometrial constante e adequado (break through bleeding, ou hemorragia de escape), portanto, diferente da desca-

mação ordenada da camada funcional do endométrio que ocorre na menstruação de ciclos ovulatórios. A estimulação contínua dos estrogênios induzirá uma progressão da resposta endometrial que transitará de proliferado a uma hiperplasia em suas diversas formas (simples ou complexa, típica ou atípica), podendo chegar eventualmente ao adenocarcinoma (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2021).

Na ausência das ações limitantes da progesterona sobre a proliferação induzida pelos estrogênios e da descamação ordenada da camada funcional, o endométrio continuará crescendo, sem o concomitante suporte estrutural. Há um aumento da vascularização e das glândulas que se apresentam coladas umas às outras, sem o devido arcabouço do estroma de sustentação e sua malha reticular. Este tecido torna-se frágil e sofre soluções de continuidade na superfície, por onde se exterioriza o sangramento (PREFEITURA DE LONDRI-NA, 2019).

Os mecanismos vasculares de controle da menstruação normal acham-se ausentes e o sangramento não é um fenômeno universal, atingindo segmentos isolados da mucosa. Também não ocorrem os fenômenos de vasoconstrição ritmados, nem aumento da tortuosidade das artérias espiraladas pela redução do edema intersticial. O sangramento é interrompido somente pela ação proliferativa cicatricial dos estrogênios endógenos ou exógenos. Nestes casos não há descamação e subsequente renovação do endométrio. Haverá somente proliferação e aumento contínuo da espessura da mucosa intercaladas por perdas sangüíneas irregulares (MACHADO, 2001).

Diagnóstico do Sangramento Anormal

Para o diagnóstico do SUA é necessária uma história clara do sangramento, anamnese

detalhada e avaliação inicial com exame físico geral, abdominal e pélvico. Para quantificar o sangramento, pode-se utilizar o Pictorial Blood Assessment Chart (PBCA). Além disso, inicialmente, deve-se solicitar beta hCG e hemograma completo, bem como realizar uma avaliação ultrassonográfica para afastar causas estruturais, lembrando que, nas mulheres na menacme, esse exame deve ser realizado preferencialmente após o sangramento. A avaliação secundária pode ser realizada, quando necessário, com histerossonografia, histeroscopia e biópsia de endométrio (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2018).

Causas sistêmicas devem ser pesquisadas através de tempo de sangramento e de coagulação, de contagem de plaquetas, de dosagem de prolactina e de provas de função tiroídiana. As outras dosagens hormonais são, em geral, dispensadas e só se justificam em uns poucos casos (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2018).

Em algumas situações, deve-se investigar o endométrio através de biópsia (pipelle, cureta de Novak, curetagem ou histeroscopia): mulheres sem evidência de lesão estrutural com espessamento do endométrio, especialmente nas obesas, com idade acima de 45 anos, ou na presença de fatores de risco para câncer de endométrio; uso de estrogênio persistentemente sem oposição por progestagênio; SUA persistente, com falha das terapêuticas utilizadas e dúvida no diagnóstico (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2021).

Na SUA agudo, a gravidade do quadro clínico e as condições de atendimento nem sempre permitem que a causa específica do sangramento possa ser investigada antes da instituição da terapêutica, porém o raciocínio sobre as prováveis causas auxiliará na aborda-

gem dessas mulheres. Especial atenção para as jovens com história de sangramento abundante desde a menarca, pois pode levar à anemia. Nessa situação, considerar a presença de coagulopatia congênita ou adquirida (MACHADO, 2001).

Impacto do Sangramento Uterino Anormal na Vida da Mulher

O SUA impacta negativamente a qualidade de vida das mulheres, sendo a vida social e os relacionamentos afetados em quase 2/3 delas. No período menstrual essas mulheres mudam o tipo e a cor das roupas, sofrem modificações na relação com o seu parceiro, sentem-se inseguras, menos atraentes e evitam eventos sociais. O desempenho esportivo, escolar, profissional e atividades diárias são frequentemente afetados (FILHO, 2015).

O SUA associa-se ainda a elevados custos diretos e indiretos para todo o sistema de saúde. Nos Estados Unidos, mulheres afetadas representam aumento de 40% na utilização de recursos de saúde e custos em comparação àquelas não afetadas. Um dos principais fatores que contribui para o custo do SUA é o número elevado de mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico. No Reino Unido, o SUA representa 20% dos encaminhamentos ambulatoriais aos ginecologistas e constitui a principal indicação para procedimentos cirúrgicos ginecológicos. Quase metade das mulheres submetidas a histerectomia por esse motivo apresentam útero normal (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2017).

Tratamento do Sangramento Uterino Anormal Crônico

Quando se avaliam as causas estruturais, há uma modalidade terapêutica específica para cada causa. Os pólipos são tratados com poli-

pectomia histeroscópica; os miomas podem ser submetidos a tratamento farmacológico, que tem como opções os mesmos medicamentos disponíveis para a redução do sangramento de causa não estrutural. Não havendo resposta ao tratamento clínico, deve-se considerar a abordagem cirúrgica, na qual a via e o tipo de abordagem dependerão do número, da localização, do tamanho do mioma e do desejo futuro de concepção (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2018).

De acordo com a proporção de componente submucoso ou intramural, define-se a melhor abordagem cirúrgica. Nos casos em que a maior parte da lesão se encontra intracavitária, a exérese pode ser exclusivamente histeroscópica, enquanto lesões com grande componente intramural devem ser realizadas por laparoscopia ou laparotomia. Em miomas muito grandes, pode ser utilizado análogo de GnRH previamente à cirurgia, para redução do volume. Na impossibilidade de realização de miomectomia, ou quando não há desejo de preservar a fertilidade, a histerectomia está indicada no controle do SUA. Pode ser realizada por via vaginal, laparoscópica ou laparotômica. Em alguns casos de miomas uterinos que se deseja preservar a fertilidade e, também, em casos de adenomiose severa, outra técnica que pode ser empregada é a embolização das artérias uterinas (MACHADO, 2001).

A adenomiose geralmente é tratada com histerectomia. Porém estudos mostram que os sintomas podem ser controlados com terapias supressivas semelhantes às utilizadas para SUA sem alteração estrutural, quando se deseja manter a capacidade reprodutiva. As alterações neoplásicas e pré-neoplásicas do endométrio têm grande importância como diagnóstico diferencial (PREFEITURA DE LONDRINA, 2019).

O tratamento das causas não estruturais pode ser medicamentoso ou cirúrgico. O tratamento medicamentoso do SUA baseia-se na ação dos esteroides sexuais e de outros mediadores inflamatórios sobre o endométrio, além do controle hemostático do sangramento. As opções disponíveis são: tratamento hormonal (estrogênio e progestagênio combinados; progestagênio oral cíclico ou contínuo; progestagênio injetável; sistema uterino liberador de levonorgestrel) e tratamento não hormonal (anti-inflamatórios; antifibrinolíticos) (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2021).

Os contraceptivos combinados contendo estrogênio e progestagênio reduzem a perda sanguínea menstrual em 35% a 72%, sendo uma opção terapêutica para a maioria das causas de SUA sem alteração estrutural. Recentemente, uma formulação contendo dienogeste associado ao valerato de estradiol mostrou redução do sangramento menstrual, tendo sua indicação para esta finalidade. Os progestagênios promovem a atrofia endometrial por vários mecanismos e têm ação anti-inflamatória, porém ainda há lacunas no conhecimento de como promovem redução do sangramento. Embora possam ser indicados para a maioria das mulheres, seu uso é particularmente relevante para as que apresentam contraindicação ou não toleram o uso de estrogênios (ASSOCIAÇÃO DE GINECOLOGISTAS E OBSTETRIZAS DE MINAS GERAIS, 2017).

Há diferentes progestagênios, utilizados por diferentes vias e doses, sendo seu uso contínuo, cíclico, por via oral, injetável ou via intrauterina. O principal limitante ao uso contínuo de progestagênio isolado são os sangramentos inesperados decorrentes da atrofia endometrial. Os progestagênios podem apresentar efeitos colaterais como sangramentos

irregulares, mastalgia, cefaleia, edema e acne, que podem limitar seu uso. Não há evidências conclusivas acerca do uso do progestagênio injetável de depósito no SUA, porém há estudos mostrando que pode promover amenorreia em até 24% das mulheres, sugerindo que seja uma boa opção para mulheres com sangramento aumentado. Os efeitos colaterais, frequentemente, levam à interrupção de sua utilização, principalmente por sangramentos irregulares, ganho de peso, cefaleia (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2018).

Não há estudos suficientes para apontar o uso do implante de etonorgestrel no SUA. O SIU-LNG libera 20 mcg de levonorgestrel diariamente, resultando, por vários mecanismos, em atrofia endometrial, com redução do sangramento. É considerado mais efetivo para o controle do SUA do que os tratamentos orais. Além da grande redução, de 71% a 96%, no volume de sangramento e consequente melhoria na qualidade de vida, parece ter melhor aceitação, considerando o tratamento prolongado, com menor incidência de efeitos adversos. Este método não deve ser usado quando a cavidade uterina não é regular devido ao risco aumentado de expulsão. O efeito adverso mais relatado é a ocorrência de sangramento inesperado, mais frequentemente nos primeiros meses de uso. Nessa situação, a utilização de anti-inflamatórios não hormonais pode propiciar benefícios (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2018).

O tratamento não hormonal do SUA inclui o uso de antifibrinolíticos ou de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE). Está particularmente indicado para mulheres que não desejam usar hormônios ou que tenham contraindicação ao uso de hormônios, além de mulheres com desejo de gestação. Os antifibrinolíticos são medicações que atuam reduzindo a

fibrinólise, podendo reduzir o sangramento. O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico com meia-vida curta, devendo ser usado 3 a 4 vezes ao dia, com dose recomendada variável de acordo com diferentes fontes da literatura. Os efeitos colaterais são poucos e relacionados a sintomas gastrointestinais. São contraindicações ao ácido tranexâmico a história de tromboembolismo ou insuficiência renal. Pode-se esperar uma redução de até 50% no volume de sangramento (ASSOCIAÇÃO DE GINECOLOGISTAS E OBSTETRAS DE MINAS GERAIS, 2017).

Os AINEs exercem sua ação por meio da inibição da ciclo-oxigenase, que é a enzima que catalisa a transformação de ácido araquidônico para prostaglandina e tromboxane. Podem ser usados isoladamente ou como terapia adjuvante de um tratamento hormonal. Talvez, o AINE mais estudado com essa finalidade seja o ácido mefenâmico, que proporciona redução de 25% a 50% no volume de sangramento. Deve ser usado durante a menstruação e apresenta o benefício da redução da dismenorreia. Os efeitos colaterais mais frequentes estão relacionados a efeitos gastrointestinais, devendo ser evitados em mulheres com história de úlcera péptica (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2021).

Outras opções terapêuticas são os análogos do GnRH, podendo estes serem considerados antes de uma cirurgia, por exemplo, em miomas, em especial para possibilitar a recuperação do organismo e a redução do volume. São utilizados quando outros métodos hormonais estão contraindicados, por período de tempo curto, até que as condições para uma cirurgia sejam adequadas. É preciso considerar seu custo e efeitos colaterais frequentes. As evidências para o uso de desmopressina em SUA por doença de von Willebrand são reduzidas e ainda

inconclusivas para que seja recomendada. O tratamento cirúrgico no SUA sem causa estrutural é indicado quando há falha do tratamento clínico. Dentre as formas de tratamento cirúrgico, destaca-se a ablação do endométrio e a histerectomia (ASSOCIAÇÃO DE GINECOLOGISTAS E OBSTETRAS DE MINAS GERAIS, 2017).

Tratamento do Sangramento Uterino Anormal Agudo

Os objetivos do tratamento da SUA agudo são controlar o sangramento atual, estabilizar a mulher e reduzir o risco de perda sanguínea excessiva nos ciclos seguintes. O tratamento pode ser cirúrgico ou através de medicamentos, com diferentes opções. A escolha do tratamento depende da estabilidade hemodinâmica, nível de hemoglobina, da suspeita da etiologia do sangramento, de comorbidades apresentadas pela paciente, do desejo reprodutivo (FILHO, 2015).

O tratamento de escolha inicialmente é medicamentoso, podendo ser hormonal ou não hormonal. As opções hormonais disponíveis, muitas vezes, com evidências científicas limitadas para a SUA agudo, são o uso de estrogênio conjugado endovenoso, estradiol isolado por via oral, contraceptivo oral combinado e pro-gestagênios isolados. Os antifibrinolíticos e os AINEs são opções para tratamento não hormonal. O ácido tranexâmico é considerado um tratamento de primeira linha em casos de sangramento menstrual intenso, tem elevados índices de eficácia e segurança. Reduz a perda menstrual em 34% a 54%. Pode ser usado em associação ao tratamento hormonal. Os AINEs, comumente, são utilizados em associação ao tratamento hormonal, sendo eficazes na diminuição do volume do sangramento e alívio de desconforto pélvico (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIA-

ÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2018).

A decisão quanto à internação baseia-se no volume do sangramento, na estabilidade hemodinâmica e nos níveis de hemoglobina no momento do atendimento. Após o controle do sangramento, o tratamento será mantido por uma das opções de tratamento hormonal citadas para mulheres atendidas ambulatoriamente (PREFEITURA DE LONDRINA, 2019).

Os tratamentos cirúrgicos incluem curetagem, ablação endometrial, embolização da artéria uterina e histerectomia, sendo a escolha

baseada nas condições clínicas e no desejo reprodutivo da mulher. Alguns estudos relatam o uso de sonda folley insuflada com 30 ml como balão de tamponamento como uma alternativa que apresenta um bom controle momentâneo do sangramento, porém com resultados apresentados em estudos do tipo relatos de casos (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2017).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO DE GINECOLOGISTAS E OBSTETRIZAS DE MINAS GERAIS. Curso de emergências ginecológicas: Sangramento uterino anormal. Conselho Regional de Medicina de Minas Gerais, v. 1, p. 1, 2017. Disponível em: <https://www.sogimig.org.br/curso/SANGRAMENTO-UTERINO-ANORMAL-2017.pdf>. Acesso em 10 Mar 2022.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Diagnóstico e tratamento de sangramento uterino anormal agudo. Comissão Nacional Especializada Em Ginecologia Endócrina, v. 1, n., 80, p. 1, 2021.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Sangramento uterino anormal. Comissão Nacional Especializada Em Ginecologia Endócrina, v. 1, n., 7, p. 1, 2017.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Sangramento uterino anormal. Comissão Nacional Especializada Em Ginecologia Endócrina, v. 1, n., 42, p. 1, 2018.

FILHO, A.L.S. Sangramento uterino anormal: proposta de abordagem do Grupo Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice (HELP)*. FEMINA, v. 43, n 4, p. 161, 2015.

MACHADO, L.V. Sangramento uterino disfuncional. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, v.45, n.4, p. 375, 2001.

PREFEITURA DE LONDRINA. Protocolo de ginecologia para sangramento uterino anormal. Secretaria Municipal de Saúde, v.1, p.1, 2019. Disponível em: https://saude.londrina.pr.gov.br/images/protocolos-clinicos-saude/protocolo_de_ginecologia_para_sangramento_uterino_anormal.pdf. Acesso em 10 Mar 2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. TeleCondutas: Sangramento uterino anormal. Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, v. 1, p. 1, 2018.



Capítulo 8

SIFILIS GESTACIONAL

ARTHUR ANDRADE BRUM¹
SOFIA VILELA SOARES²
SOPHIA AVELAR FREITAS²
VITOR RODRIGUES DE MIRANDA²

¹Médico – Graduado pelo Centro Universitário de Belo Horizonte

²Discente - Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte

Palavras-chave: Sífilis, Gestação Epidemiológico

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença bacteriana, transmitida principalmente pela via sexual, possui as fases: primária, secundária, latente, terciária e neurosífilis.

Na fase primária há uma lesão indolor na genitália, já na secundária ocorrem lesões cutâneas. Caso esta não tenha tratamento adequado, a infecção pode se tornar latente e a longo prazo evoluir para sífilis terciária que pode causar danos para cérebro, nervos, olhos ou coração.

O diagnóstico pode ser realizado por testes não treponêmicos como o VDRL (Venereal disease research laboratory) são realizados como triagem e acompanhamento ao tratamento. Já os testes treponêmicos, como o FTAABS (teste fluorescente por absorção de anticorpos), são confirmatórios, entretanto não são úteis para detectar reinfecções ou monitoramento.

O tratamento é realizado com penicilina benzatina e as doses variam de acordo com cada fase da doença.

A mulher grávida deve receber acompanhamento pré-natal adequado, onde será realizado testes de rastreio para várias infecções, incluindo a sífilis. Se esta paciente estiver contaminada, será indicado o tratamento e o seguimento ideal para que os danos à ela e ao feto sejam minimizados. Caso contrário estes poderão apresentar: hepatoesplenomegalia, anormalidades esqueléticas, anemia, erupção cutânea, cegueira ou surdez.

A bactéria *Treponema pallidum* é a responsável pela patologia, que possui grande mobilidade, em forma de espiral e gram-negativa. A transmissão ocorre por via sexual, hematogênica ou vertical.

A transmissão vertical ocorre mais frequentemente por via transplacentária e raramente durante o processo de parto devido ao contato direto com a lesão genital. A amamentação não resulta em transmissão, exceto se o recém-nascido entrar em contato direto com uma lesão mamária sífilítica ativa. O risco de transmissão vertical depende do estágio e da duração da doença materna, que se correlaciona com a quantidade de bactérias. Assim, essa probabilidade é maior na fase inicial, uma vez que na sífilis primária e secundária há maior carga bacteriana. (SHELUN TSAI, 2019 & HOOK, 2017).

Segundo o Ministério da Saúde, o rastreio desta doença deve ser feito de rotina, uma vez que a mulher pode se infectar em qualquer momento da gestação. Todas as gestantes durante o pré-natal devem realizá-lo na primeira consulta, idealmente primeiro trimestre da gestação; no início do terceiro trimestre, 28 semanas; no momento do parto, independente dos resultados anteriores. Além disso, recomenda-se testar em caso de aborto ou natimorto anteriores (ALESSANDRA, 2014).

Após o contágio da doença há um período de incubação de aproximadamente 21 dias antes do início dos sintomas clínicos. Sendo que os estágios clínicos da sífilis são: primária, secundária, latente e terciária. Além disso, pode ocorrer a neurosífilis, que pode se desenvolver concomitante a qualquer um dos estágios acima (SHELUN TSAI, 2019).

A sífilis primária se manifesta pela presença de uma lesão ulcerativa de base limpa indolor, geralmente solitária, endurecida, no local da inoculação que normalmente aparece cerca de 2–3 semanas após a infecção.

A sífilis secundária resulta da disseminação hematogênica da infecção. Esta se manifesta por meio de erupções discretas ou disse-

minadas, cutânea macular indolor de 1 a 2 centímetros, avermelhada ou acobreada, nas palmas das mãos, solas dos pés ou mucosas. Sendo que, essas lesões podem envolver espontaneamente sem cicatrizes. Pode haver sintomas como mal-estar, mialgia, cefaléia, febre baixa, linfadenopatia difusa, hepatoesplenomegalia, hepatite (HOOK, 2017).

Após a resolução das manifestações secundárias, se não ocorrer o tratamento correto, há a progressão para o estágio latente, no qual as manifestações clínicas estão ausentes e a infecção só pode ser detectada por meio do teste sorológico. Assim, terá evolução em anos para a sífilis terciária, que pode ter complicações como neurosífilis, sífilis cardiovascular ou sífilis gomata (HOOK, 2017).

A sífilis não tratada na gravidez tem consequências graves para o feto. A apresentação dessa doença varia, sendo que alguns recém-nascidos com sífilis congênita são assintomáticos. Outros podem sofrer hepatoesplenomegalia, anormalidades esqueléticas, anemia, erupção cutânea, cegueira ou surdez. Somado a isso há a possibilidade de a criança não apresentar sintomas clínicos no nascimento, mas desenvolver sintomas posteriormente. (SHELUN TSAI, 2019). Além disso, a sífilis congênita pode complicar o curso da gravidez. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 50% a 80% resultam em natimortos ou abortos espontâneos.

O diagnóstico de sífilis na gestação pode ser realizado utilizando-se teste não treponêmico como VDRL, que apresenta boa sensibilidade e especificidade. Este é um teste de triagem, útil para acompanhar o tratamento e pode permanecer reagente mesmo após a cura da infecção (cicatriz sorológica), porém com queda progressiva das titulações. Em caso de positividade desse exame, recomenda-se realização de um

teste treponêmico por aglutinação de partículas (TPHA) ou FTAAbs. Esses são exames confirmatórios e não são úteis para detectar a reinfeção ou monitoramento. Permanecem positivos por toda a vida e, quando negativos, excluem infecção prévia. Entretanto, na impossibilidade desses testes que detectam o anticorpo o tratamento não deve ser postergado. Pode-se utilizar também teste rápido, treponêmico, exame simples que pode ser realizado ambulatorialmente.

Segundo o Ministério de Saúde, o tratamento é realizado com penicilina benzatina intramuscular (IM) na dose de 2.400.000 unidades internacionais (UI), 1.200.000 UI em cada glúteo, com uma dose na sífilis primária, secundária e latente recente. Já na sífilis terciária, latente tardia ou de duração desconhecida recomenda-se três doses com intervalos semanais entre as aplicações. Esse tratamento só é considerado eficaz, tanto para a mulher quanto para o feto, se administrado com mais de 30 dias antes do parto. Em casos de alergia a este medicamento recomenda-se uso de ceftriaxona.

A triagem e o tratamento da sífilis também para os parceiros sexuais contribuem para o controle, eficácia, prevenção e assim reduzir a transmissão para as mães e consequentemente os bebês (SHELUN TSAI, 2019).

Assim, a medida de controle da sífilis na gravidez mais efetiva consiste em oferecer a toda gestante uma assistência pré-natal adequada.

Diante disso, foi realizado um estudo epidemiológico retrospectivo 2013 a 2019 sobre a sífilis na gestação, com análise comparativa baseado no número de casos, taxa de detecção, período gestacional, idade e tratamento realizado taxa de detecção, faixa etária e período gestacional mais acometidos e tratamento utili-

zado. Os dados foram coletados com base nos registros do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde DATA-SUS/TABNET durante o período de janeiro 2013 a dezembro 2019, sendo encontrado os seguintes resultados:

Análise de 292701 casos de sífilis na gestação registrados, desde 2013 até 2019, com uma taxa média de detecção de 14,25% em cada mil nascidos vivos. (**Tabelas 8.1 e 8.2**).

Tabela 8.1 Casos e taxa de detecção (por 1.000 nascidos vivos) de gestantes com sífilis por ano de diagnóstico. Brasil, 2013-2015

Sífilis em Gestantes	2013	2014	2015	Total
Casos	20.905	26.616	32.775	80.296
Taxa de detecção	7,2	8,9	10,9	-

Fonte: DATASUS/TABNET

Análise de 292701 casos de sífilis na gestação registrados, desde 2013 até 2019, com uma taxa média de detecção de 14,25% em cada mil nascidos vivos. (**Tabelas 8.1 e 8.2**)

Tabela 8.2 Casos e taxa de detecção (por 1.000 nascidos vivos) de gestantes com sífilis por ano de diagnóstico. Brasil, 2015-2019

Sífilis em Gestantes	2016	2017	2018	2019	Total
Casos	38.280	49.816	63.182	61.127	212.405
Taxa de detecção	13,4	17	21,5	20,8	-

Fonte: DATASUS/TABNET

Em relação a idade gestacional, 105887 ocorreram no primeiro trimestre de gestação isso corresponde a um total de 34,49% dos casos observados. No segundo trimestre de gestação foram registrados 80123 casos o que equivale a 28,35% dos casos. No terceiro trimestre de gestação foram registrados 88140 equivalente a 30,8% dos casos. Em 18252 casos não foram informados a idade gestacional, um valor correspondente a 3,7% dos casos registrados de 2013 a 2019. (**Tabelas 8.3 e 8.4**).

Em relação à faixa etária 3647 dos casos registrados tinham idade de 10 a 14 anos o que

representa 1,3% dos casos. 74132 caso foram registrados na faixa etária de 15 a 19 anos o que equivale a 25,54% dos casos registrados. Já na faixa etária de 20 a 29 anos tivemos um total de 155180 um equivalente a 52,44%. Entre os 30 a 39 anos tivemos um total de 57425 o que representa 18,76%. Em gestantes acima 40 anos ou mais foram registrados apenas 5742 o que representa 1,97%. Em 12 casos não foram registrados a idade da paciente. (**Tabelas 8.5 e 8.6**)

Tabela 8.3 Distribuição percentual de casos de gestantes com sífilis segundo idade gestacional por ano de diagnóstico. Brasil, 2013-2015.

	2013	2014	2015
1 Tri	25,6 (n=5351)	28,9 (n=7692)	32,2 (n=10562)
2 Tri	31,8 (n=6.645)	30,7 (n=8164)	29,8 (n=9764)
3 Tri	35,2 (n=7368)	33,3 (n=8860)	31,9 (n=10468)

Legenda: Tri = trimestre

Fonte: DATASUS/TABNET

Tabela 8.4 Distribuição percentual de casos de gestantes com sífilis segundo idade gestacional por ano de diagnóstico. Brasil, 2016-2019.

	2016	2017	2018	2019
1 Tri	37,1 (n=14120)	39,8 (n=19803)	39,1 (n=24627)	38,7 (n=23642)
2 Tri	28,8 (n=11003)	27,9 (n=13896)	25,2 (n=15863)	24,2 (n=14788)
3 Tri	28,1 (n=10754)	26,9 (n=13397)	29,8 (n=18740)	30,4 (n=18553)

Legenda: Tri = Trimestre **Fonte:** DATASUS/TABNET

Tabela 8.5 Casos de gestantes com sífilis segundo faixa etária em anos, por ano de diagnóstico. Brasil, 2013-2015.

Faixa Etária	2013	2014	2015
10 a 14	1,6 (n= 328)	1,4 (n= 374)	1,4 (n= 451)
15 a 19	25,6 (n= 5341)	26,3 (n= 6991)	26 (n= 8535)
20 a 29	50,5 (n= 10547)	50,4 (n= 13400)	51,4 (n= 16856)
30 a 39	20,4 (n= 4257)	19,9 (n= 5290)	19,1 (n= 6264)
≥40	2 (n= 427)	2,1 (n= 553)	2 (n= 669)
Ignorado	-	-	-

Fonte: DATASUS/TABNET

Tabela 8.6 Casos de gestantes com sífilis segundo faixa etária em anos por ano de diagnóstico. Brasil, 2016-2019.

Faixa Etária	2016	2017	2018	2019
10 a 14	1,4 (n= 519)	1,2 (n= 622)	1,1 (n= 717)	1 (n= 636)
15 a 19	26 (n= 9934)	26 (n= 12936)	24,9 (n= 15728)	24 (n= 14667)
20 a 29	52,5 (n= 20079)	52,8 (n= 26265)	53,8 (n= 34017)	55,7 (n= 34016)
30 a 39	18,3 (n= 6987)	18 (n= 8968)	18,2 (n= 11493)	17,4 (n= 10644)
≥40	1,9 (n= 749)	985)	1,9 (n= 1213)	1,9 (n= 1155)
Ignorado	0 (n= 1)	0 (n= 6)	0 (n= 5)	-

Fonte: DATASUS/TABNET

Foram tratadas 190343 gestantes com penicilina de 2016 a 2019 o que é equivalente 89,55% das gestantes tratadas. 3728 foram tratados com outro esquema não especificado, um equivalente 1,8% das gestantes. 10759

gestantes não receberam tratamento, um equivalente a 5% das gestantes 7575 casos não foram relatados se foi ou não realizado tratamento um equivalente a 3,63% das gestantes com sífilis (**Tabelas 8.7**).

Tabela 8.7 Distribuição percentual de casos de gestantes com sífilis segundo esquema de tratamento por ano de diagnóstico. Brasil, 2016-2019.

Esquema de Tratamento	2016	2017	2018	2019
Penicilina	89 (n= 84087)	90 (n= 44851)	89,6 (n= 56629)	89,6 (n= 54776)
Outro Esquema	2,1 (n= 807)	2 (n= 1000)	1,7 (n= 1064)	1,4 (n= 857)
Não realizado	4,7 (n= 1789)	4,6 (n= 2304)	5,2 (n= 3291)	5,5 (n= 3375)
Ignorado	4,2 (n= 1597)	3,3 (n= 1661)	3,5 (n= 2198)	3,5 (n= 2119)

Fonte: DATASUS/TABNET

Dessa forma concluiu-se que a taxa de infecção da sífilis nas gestantes foi maior durante o primeiro trimestre de gestação, sendo essas mulheres principalmente entre 20 e 29 anos de idade. A taxa média de detecção de 14,25% em cada mil nascidos vivos. A penicilina foi utilizada em 89,55% dos casos como tratamento da sífilis na gestação.

Devido a alta prevalência dessa patologia, pode-se afirmar que é necessário que todos os indivíduos adotem hábitos preventivos para sífilis, sendo o uso de preservativo nas relações sexuais o método mais eficaz. Já as gestantes devem realizar o pré-natal adequado, realizando métodos de rastreio para o caso de uma eventual contaminação, esta seja diagnosticada e tratada. Assim, reduzindo os impactos negativos sobre a gestante e a criança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis. 2015.

EDWARD, W. "Hook III (2017) Syphilis." Lancet 389: 1550, 2015.

TRINH, T. *et al.* "Syphilis management in pregnancy: a review of guideline recommendations from countries around the world." Sexual and Reproductive Health Matters 27.1, p, 69, 2019.

TSAL, S. *et al.* "Syphilis in Pregnancy." Obstetrical & gynecological survey 74.9 p, 557, 2019.



Capítulo 9

INCONTINÊNCIA URINÁRIA

LAÍS ASSUNÇÃO VILEFORT¹
MARIANA RODRIGUES DE QUEIROZ²
FELIPE RODRIGUES DE QUEIROZ³
NATÁLIA VIEIRA SOUZA JORDÃO³

¹Médica- Graduada pela Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH), Minas Gerais

²Discente - Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH), Minas Gerais

³Discente - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MINAS), Minas Gerais

Palavras-chave: *Incontinência Urinária; Mulheres; Ginecologia.*

INTRODUÇÃO

A Sociedade Internacional de Continência (ICS) define a Incontinência Urinária (IU) como qualquer perda involuntária de urina. A IU é classificada em 3 tipos: Incontinência Urinária de Esforço (IUE), relacionada com a elevação da pressão abdominal; Incontinência Urinária de Urgência (IUU), relacionada com bexiga hiperativa, com ou sem hiperatividade do detrusor; e Incontinência Urinária Mista (IUM), quando existe componente de esforço e de urgência reunidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A incidência de IU em mulheres em idade reprodutiva atinge aproximadamente 30%. Cerca de 13% da população feminina é afetada por IUE, com risco de 4% de necessitar tratamento cirúrgico para IUE durante a vida (LUCAS *et al.*, 2012).

Fatores como o sexo e a idade influenciam na prevalência da IU. De acordo com estudo epidemiológico, 4 a 10% das mulheres com idades entre 20 e 30 anos apresentam algum grau de incontinência urinária. Este percentual se eleva com a idade, 60% para mulheres com 60 anos e até 80% para aquelas com mais de 65 anos (HIGA *et al.*, 2008).

Através de uma perspectiva funcional e anatômica, pode-se considerar o trato urinário inferior composto pela bexiga (reservatório de armazenamento), e pelo mecanismo esfinteriano (responsável pela continência). A IU é resultado do desequilíbrio funcional do complexo vésico-esfinteriano. A IU causa grande impacto na qualidade de vida, afeta não apenas a saúde, mas traz também prejuízos financeiro, social e emocional (MASCARENHAS, 2012).

A crença de que a IU é normal durante o envelhecimento, faz com que muitas mulheres idosas não procurem assistência médica ou não relatem a ocorrência de episódios de perdas

urinárias como problema em suas queixas. Isso torna difícil determinar a real prevalência dessa condição entre idosas (RIOS & GOMES, 2010).

A abordagem diagnóstica inclui anamnese e exame físico detalhados e exames complementares em casos selecionados. Há vários tipos de tratamentos para a IU, inicialmente abordagem conservadora, seguida ou não de intervenção cirúrgica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006).

O objetivo desta revisão é fornecer uma ampla abordagem acerca da incontinência urinária em mulheres, uma condição clínica com grande impacto na qualidade de vida que afeta inúmeras mulheres em idade reprodutiva e principalmente idosas.

Etiologia da Incontinência Urinária

Em qualquer idade, continência urinária depende da integridade anatômica e fisiológica do aparato vésico-esfinteriano, assim como da existência de estado mental normal, mobilidade, destreza e motivação. Esses últimos atributos são comuns na população jovem, mas raros entre idosos. Além disso, em alguns casos são os únicos responsáveis pela incontinência (LUCAS *et al.*, 2012).

Classicamente, atribui-se a IUE a alterações da pressão de fechamento uretral, que podem ocorrer por disfunção esfinteriana ou por alterações da posição e da mobilidade do colo vesical e da uretra proximal. Essas duas causas podem coexistir e atualmente há uma tendência em se acreditar que na maioria das mulheres incontinentes haja algum grau de disfunção esfinteriana, independentemente da presença ou não de hiper mobilidade do colo vesical. As causas exatas que provocam hiper mobilidade e disfunção esfinteriana não são claramente estabelecidas, mas é fato que essas alterações ocorrem com mais frequência em mulheres com

antecedentes obstétricos, especialmente naquelas que tiveram partos vaginais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Uma série de outros fatores pode interferir com a integridade do assoalho pélvico e do esfíncter urinário e incluem alterações teciduais, idade, peso corpóreo, características familiares e/ou genéticas e aumento crônico da pressão intra-abdominal, entre outros. Estudos recentes apontam para um paralelismo entre idade e diminuição da densidade de células musculares lisas na uretra e sua substituição por adipócitos e células do tecido conjuntivo; quando o volume das células substituídas chega a determinado limite, a função esfinteriana fica comprometida e pode surgir incontinência. Fatores esfinterianos e alterações da estática e da dinâmica do assoalho pélvico tendem a agravar-se após a menopausa e com o envelhecimento, fase em que se observa nítido aumento na incidência de prolapso dos órgãos pélvicos e na incontinência urinária e fecal (HIG *et al.*, 2008).

Há ainda doenças que, com as alterações descritas anteriormente, também podem contribuir para a incontinência por alterações neurológicas, como diabetes, hérnias discais, doença de Parkinson, acidentes vasculares encefálicos, demências senis etc. Os fatores envolvidos na gênese da IUE são múltiplos e podem ter origem no aparelho urinário, assoalho pélvico e no sistema neurológico, além de influências hormonais e psicológicas e, algumas vezes, origem iatrogênica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006).

Fatores de Risco Associados a Incontinência Urinária em Mulheres

Considerada o principal fator de risco para a IU feminina, a idade afeta significativamente as mais idosas, em geral a partir do climatério/menopausa, com índices de 43% na faixa

etária de 35 a 81 anos. Na população geral, a prevalência de IU aumenta com o aumento da idade. Alguns dos distúrbios urinários em mulheres mais idosas podem ser causados pela diminuição da capacidade da bexiga, que passa de 500 a 600ml para 250 a 300ml, contribuindo para o aumento da frequência urinária e da noctúria, pelo baixo nível de estrógeno após a menopausa, doenças crônicas e aumento do índice de massa corpórea (IMC) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A obesidade é um fator que agrava ou contribui para o desenvolvimento da IU e a prevalência aumenta com o aumento do peso. Presume-se que a associação da IU com a obesidade seja consequência da alta pressão intra-abdominal provocada, principalmente, pelo aumento de peso na região da cintura-quadril e, conseqüentemente, do aumento da pressão intravesical alterando o mecanismo do trato urinário (SILVA *et al.*, 2018).

A paridade é um dos fatores que mais se procura associar com o desenvolvimento de IU. Comumente a incontinência aparece durante a gravidez e a prevalência se eleva com o aumento da paridade, favorecendo a IU. O parto vaginal está associado com o aumento de casos de IU quando comparado com o parto cesáreo, no entanto, o parto vaginal isoladamente não é o causador da IU e sim, quando associado às lesões e traumas do assoalho pélvico. Contudo, quando comparado com nulíparas, tanto o parto vaginal como o cesáreo mostraram associação com a IU (HIGA *et al.*, 2008).

Embora alguns autores relatem a associação entre a IU e o tipo de anestesia durante o parto, este fator tem sido pouco estudado e existem controvérsias. A analgesia epidural foi considerada como um fator de risco por provocar um prolongamento do segundo estágio do trabalho de parto, aumentando o risco de lesão do assoalho pélvico (LUCAS *et al.*, 2012).

O peso do recém-nascido, tanto durante a gravidez quanto no parto vaginal, influencia o aumento da prevalência de IU. Este fator pode estar relacionado com o aumento da pressão intra-abdominal, e, conseqüentemente, com o aumento da pressão intravesical. Além disso, existe o risco de lesão do assoalho pélvico durante o parto vaginal. Porém, outro estudo não encontrou associação significativa entre o parto de crianças com peso (MASCARENHAS, 2012).

As prevalências de IU em mulheres na pré e pós-menopausa têm sido muito estudadas e os resultados têm confirmado associação significativa, com índices que variam de 46% a 64%. A estática pélvica pode ser afetada com as mudanças hormonais durante a menopausa. O hipostrogenismo na pós-menopausa predispõe a mulher à IU e contribui para o surgimento de sintomas urinários como aumento da frequência, urgência e disúria (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Há associação significativa entre a IU e cirurgias ginecológicas. Foram observadas relações significativas entre a histerectomia e a IU. Acredita-se que a excisão ou o prolapso do útero comprometem as funções do assoalho pélvico, visto que, este órgão suporta parte deste assoalho a sua remoção pode causar danos nas estruturas que sustentam a bexiga e a uretra (RIOS & GOMES, 2010).

Atualmente, a constipação tem sido estudada como um fator que aumenta o risco de IU em mulheres. A constipação crônica afeta a função urológica: o estiramento do reto pode comprimir a bexiga, contribuindo para a retenção urinária, causando infecção do trato urinário e, frequentemente, a força realizada durante a evacuação intestinal pode lesar a musculatura pélvica e, através da distensão, traumatizar e causar isquemia muscular (LUCAS *et al.*, 2012).

Fatores coexistentes como a diabetes e doenças neurológicas são fatores de risco para IU. A associação entre o diabetes e a IU mostrou um possível aumento da vulnerabilidade do assoalho pélvico devido a uma mudança do tecido biológico e da inervação do músculo pélvico ou devido a lesões nas inervações neuropáticas autônomas da bexiga ou pelo aumento da frequência urinária causada pela hiperglicemia decorrente do aumento do volume urinário. As condições neurológicas, incluindo doenças que afetam o movimento, podem causar contração desinibida da bexiga nessas pacientes e a IU será secundária à doença preexistente (HIGA *et al.*, 2008).

Diferenças significantes de prevalência de IU foram encontradas entre mulheres negras, hispânicas e brancas. Quanto aos tipos de IU, a hiperatividade vesical predominou entre mulheres negras e a IU de esforço entre as hispânicas, asiáticas e brancas. As mulheres da raça branca têm maior prevalência de IU quando comparadas com as da raça negra, supõe-se que provavelmente existem determinantes genéticos, diferenças na anatomia ou na resistência da uretra e nas estruturas de suporte do assoalho pélvico que protegem as mulheres negras da IU. Ao comparar as mulheres incontinentes com as continentas, a história familiar de IU foi 2,6 vezes maior nas mulheres incontinentes e mais provável ter pelo menos um membro da família com IU (SILVA *et al.*, 2018).

O uso de medicamentos é fator que contribui para a IU transitória. Alguns medicamentos aumentam a frequência e a urgência urinária. Certas drogas, como os simpaticomiméticos e parasimpaticolíticos, atuam no trato urinário inferior e podem alterar a função vesical piorando ou contribuindo para aumento da frequência da perda urinária (HIGA *et al.*, 2008).

A cafeína tem uma ação diurética nos rins aumentando o volume urinário. A ingestão da

cafeína em alta concentração pode causar instabilidade do músculo detrusor e, conseqüentemente, perda involuntária de urina. A cafeína pode determinar hiperatividade vesical devido ao fato de ter efeito excitante sobre a musculatura lisa do detrusor. Na cistometria ocorre aumento de urgência e frequência da micção após a ingestão da cafeína; o aumento da pressão na bexiga cheia indica uma diminuição da capacidade vesical, provavelmente sendo a cafeína responsável por este sintoma, podendo não ser um efeito puramente diurético (RIOS & GOMES, 2010).

O tabagista frequentemente apresenta tosse mais violenta, causando efeito direto ou indireto na bexiga ou na uretra podendo danificar os componentes e o mecanismo esfínteriano da uretra propiciando a IU e piorando a frequência e a intensidade da IU existente. As fumantes apresentam aumento significativo na pressão vesical com a tosse, quando comparadas com as não fumantes. Os componentes do tabaco (monóxido de carbono, nicotina) causam deficiência no estrógeno, assim, nas fumantes a menopausa natural, fator de risco para IU, ocorre de um a um ano e meio mais cedo (LUCAS *et al.*, 2012).

O exercício físico rigoroso é um dos fatores de risco para a IU em mulheres jovens e nulas. Considerando-se os esportes individuais, a prevalência de IU é maior entre ginastas, porque os exercícios praticados por elas são mais rigorosos na região abdominal em comparação com outros esportes, indicando que a prática da ginástica aumenta a pressão intra-abdominal (HIGA *et al.*, 2008).

Manifestações Clínicas da Incontinência Urinária

As pacientes com queixas urinárias podem apresentar as seguintes manifestações clínicas: enurese noturna - perda de urina durante o sono;

incontinência urinária contínua - perda de urina de forma ininterrupta ao longo do dia; incontinência urinária ao coito ocorre durante a penetração ou durante o orgasmo; incontinência urinária insensível - incapacidade da mulher de definir as características da perda urinária, normalmente referindo a observação de perda de urina nas roupas íntimas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Outros sinais e sintomas são: polaciúria aumento da frequência urinária, em geral, mais de 7 micções por dia noctúria paciente é acordada pela necessidade de urinar e quando ocorre mais de uma vez por noite, já deve ser utilizado o termo noctúria e urgência urinária incapacidade de retardar a micção, após percepção da sensibilidade de plenitude vesical. A síndrome da bexiga hiperativa configura-se como uma apresentação clínica sindrômica, associada à presença de urgência urinária, polaciúria, noctúria, com ou sem incontinência associada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006).

Diagnóstico da Incontinência Urinária

O diagnóstico da incontinência urinária é essencialmente clínico, baseado em uma anamnese detalhada e exame físicodirecionado. O diário miccional também ocupa lugar de destaque no diagnóstico da IU. Uroanálise e medida de resíduo pós-miccional fazem parte dessa propedêutica. A utilização de estudos complementares com avaliação urodinâmica deve ser realizada apenas em casos específicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Abordagem da Mulher com Incontinência Urinária

A história clínica deve permitir categorizar a IU em incontinência urinária de esforço, de urgência ou mista. Para isso, a anamnese deve incluir descrição detalhada do início, severi-

dade e tipo de sintomas urinários, enriquecida com questionários miccionais validados e avaliação do impacto dos sintomas na qualidade de vida (HIGA *et al.*, 2008).

O sintoma principal é a queixa da perda involuntária de urina. Outros sintomas típicos de dificuldade de armazenamento podem incluir: aumento da frequência miccional, noctúria, enurese, urgência miccional. A utilização de diário miccional, instrumento estruturado que avalia a função urinária por 3 a 7 dias, permite análise objetiva diária do comportamento urinário individualizado, recomendado para segunda consulta. Além disso, esse instrumento permite identificar discrepâncias nas informações obtidas com a história clínica (MASCARENHAS, 2012).

É importante avaliar dor associada aos sintomas de IU, história de hematuria e de infecção recorrente do trato urinário. Questionar cirurgias pélvicas prévias ou radioterapia. A história gineco-obstétrica precisa ser investigada, incluindo número de gestações, cirurgias ginecológicas, menopausa e déficit estrogênico. É necessário também levar em consideração doenças sistêmicas que afetam o trato urinário, tal como diabetes mellitus. Outros tópicos que devem ser investigados: uso de medicamentos que atuam no sistema nervoso central/autônomo e no trato urinário inferior, obesidade, tabagismo, ingestão hídrica, atividade física, atividade sexual e constipação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O exame físico em pacientes com IU deve incluir o exame abdominal, com o intuito de identificar possíveis massas abdominais e hérnias e exame neurológico. Nas mulheres, o exame ginecológico deve avaliar o trofismo genital e a presença de prolapso de órgãos pélvicos, a integridade do períneo e a força muscular, pesquisadas por meio de inspeção estática e dinâmica. Nos homens, é importante

proceder ao exame de toque retal, com vistas a avaliar tamanho e consistência da próstata. Testes provocativos (de esforço, como tosse) são indicados para evidenciar incontinência urinária de esforço. Embora importante, o exame físico não deve ser utilizado como método diagnóstico único (LUCAS *et al.*, 2012).

O Estudo Urodinâmico (UDN) tem como principais objetivos desse estudo são determinar a causa dos sintomas e avaliar a função do detrusor e dos esfíncteres. As informações obtidas através da urodinâmica podem confirmar ou alterar o diagnóstico realizado com base na história clínica, influenciando na escolha da intervenção a ser realizada. O UDN não deve ser usado de rotina para pacientes tratadas conservadoramente. Realizar o exame caso o resultado possa mudar a escolha terapêutica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O UDN embora permita identificar a fisiopatologia da disfunção do trato urinário inferior, é método invasivo e oferece risco adicional de infecção. A maioria das diretrizes recomenda a utilização de UDN para quadros complexos, reintervenções, disfunções neurológicas, prolapso genitais, mulheres jovens com IUesforço. O teste urodinâmico mais utilizado na prática clínica é a urofluxometria que se define pela taxa de fluxo urinário em relação ao tempo. Esse exame tem como finalidade acompanhar a evolução da doença e a resposta ao tratamento (RIOS & GOMES, 2010).

A cistometria consiste na determinação da pressão detrusora durante o enchimento vesical para isso são realizadas medidas de pressões intravesical e intra-abdominal. Exames adicionais: A uroanálise faz parte da avaliação inicial de pacientes com IU, pacientes com infecção urinária devem ser tratadas adequadamente. Estudos por imagem do trato urinário não devem ser utilizados de rotina em mulheres com incontinência urinária não complicada. Teste do

absorvente pode ser útil quando for necessário quantificar IU. Os testes adicionais na investigação diagnóstica da IU estão indicados nos casos de inabilidade de diagnóstico baseado apenas nos sintomas e na avaliação inicial, cirurgia prévia sem sucesso (SILVA *et al.*, 2018).

Tratamento da Incontinência Urinária

Mudanças comportamentais representam a primeira linha de tratamento de pacientes portadores de IU. Dentre elas estão: estimular mulheres obesas com incontinência urinária a perder peso (>5%); orientar redução da ingestão de cafeína, o que melhora os sintomas de urgência e frequência, mas não de incontinência; instruir a otimização da ingestão hídrica. A prática de exercícios físicos de reforço para musculatura pélvica promove alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida das pacientes com IU. A prática desses exercícios aliados a outras manobras comportamentais é recomendada como terapia de primeira linha para todos os subtipos de IU (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Como primeira linha de tratamento para IU é possível oferecer: exercícios supervisionados da musculatura do assoalho pélvico por pelo menos 3 meses, para mulheres com incontinência urinária de esforço ou mista, bem como treinamento vesical para adultos com urgeincontinência ou incontinência urinária mista (LUCAS *et al.*, 2012).

A segunda linha de tratamento em mulheres com IU o é tratamento farmacológico. Embora os antimuscarínicos mostrem elevadas taxas de abandono devido aos efeitos adversos, em especial a xerostomia, a inibição dos receptores muscarínicos no detrusor representa a principal arma para pacientes com sintomas irritativos de armazenamento (incontinência de urgência ou

incontinência mista). Pode-se considerar o uso de oxibutinina transdérmica, caso antimuscarínicos ora não sejam tolerados. Aduloxetina pode ser oferecida para mulheres ou homens que estão à procura de melhora temporária para os sintomas de incontinência (MASCARENHAS, 2012).

Ofertar para as mulheres menopausadas com incontinência urinária a terapia estrogênica tópica. O Mirabegrom pode ser prescrito para pacientes com IU de urgência e mista se resposta inadequada ao tratamento conservador, exceto em caso de hipertensão não controlada. Oferecer desmopressina para pacientes que ocasionalmente necessitem de alívio imediato da incontinência urinária, informando que essa medicação não está licenciada para essa finalidade (LUCAS *et al.*, 2012).

Injeções intravesicais de onabotulinumtoxin e abobotulinumtoxin promovem o bloqueio da liberação de acetilcolina nas sinapses dos neurônios vesicais reduzindo as contrações involuntárias frequentes nessa condição, mostrando redução nos episódios de incontinência e melhora significativa na qualidade de vida dessas pacientes. Os pacientes devem ser alertados que o efeito da medicação não é duradouro, com necessidade de aplicações periódicas. Os pacientes devem estar cientes do risco de infecção, retenção e prontos para realizar cateterismo de alívio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2006).

Nas pacientes as quais não obtiveram níveis de satisfação com tratamentos conservadores, procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos têm oferecido alívio e redução da frequência e da severidade dos sintomas urinários de armazenamento. Várias alternativas têm sido propostas. Com mais de um século desde a primeira descrição, a cirurgia de sling segue o objetivo original de aumentar a resistência uretral. Inicialmente, o sling empregava somen-

te a fásia autóloga do músculo reto abdominal. Atualmente, a utilização de material sintético (polipropileno), com os mesmos resultados, reduziu a morbidade e o tempo desse procedimento. O Tension-free Vaginal Tape (TVT) é considerado o tratamento de escolha para IUE. Trata-se de procedimento minimamente invasivo, com reduzida morbimortalidade, tempo cirúrgico, internação e recuperação. É uma técnica com via combinada vaginal e supra púbica, reprodutível e durável (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Embora a utilização do forame obturador tenha reduzido o risco de perfuração vesical (por não entrar no espaço retropúbico), dor na fossa ilíaca pode estar presente no pósoperatório. Para pacientes com resistência uretral reduzida, o TVT se mostra mais efetivo, por outro lado, o TOT está indicado para pacientes com IU mista (RIOS & GOMES, 2010).

A colpossuspensão, que é a cirurgia de colpossuspensão retropúbica a Burch, descrita em

1961, tem sido o procedimento de escolha de muitos ginecologistas e urologistas para o tratamento da IUE por hiper mobilidade uretral devido aos bons resultados observados a longo prazo. O procedimento é realizado pela via supra púbica ancorando o ligamento uretropélvico no ligamento de Cooper bilateralmente. O acesso ao espaço de Retzius pode ser obtido por abordagem aberta ou laparoscópica (LUCAS *et al.*, 2012).

Complicações Cirúrgicas da Incontinência Urinária

Dentre as complicações decorrentes das cirurgias para tratamento de IU estão: retenção urinária; perfuração vesical e intestinal; novas disfunções miccionais; hiperatividade detrusora; infecção urinária de repetição; sintomas subjetivos de incontinência; hemorragia; trauma da bexiga, e extrusão do sling (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HIGA, R. *et al.* Fatores de risco para incontinência urinária na mulher. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 42, p. 87, 2008.

LUCAS, M.G. *et al.* Diretrizes para a Incontinência Urinária. *Portal da Urologia*, v.1, p. 223, 2012.

MASCARENHAS, T. Disfunções do pavimento pélvico: incontinência urinária e prolapso dos órgãos pélvicos. *Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia*, v.2, cap. 30, p. 97, 2012. Disponível em: http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_30.pdf. Acesso em 10 Mar 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Incontinência Urinária Não neurogênica Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), v.1, p.1, 2019.

RIOS, L.A.S. & GOMES, H.P. Incontinência urinária de esforço. *Urologia fundamental*, v.1, cap 29, p. 259, 2010. Disponível em: https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331414031Urologia_cap29.pdf. Acesso em 10 Mar 2022.

SILVA, C.P. *et al.* Incontinência urinária: uma breve revisão da literatura. *Biblioteca Virtual em Saúde*, v.1, p.1, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Incontinência Urinária: Propedêutica. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, v.1, p.1, 2006.



Capítulo 10

NEOPLASIAS DE OVÁRIO E DE TUBA UTERINA

AMANDA GONÇALVES VIEIRA MARTINS¹
ANA CAROLINA MOREIRA BICALHO¹
ISADORA DE CÁSSIA OLIVEIRA LEAL¹
WYTÓRIA CHRISTIAN JUSTINO PEREIRA¹

¹Discente – Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais

Palavras-chave: Neoplasias ovarianas; Neoplasias da tuba uterina; Câncer ginecológico

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário ocupa o oitavo lugar nas causas de morte por câncer em mulheres, em todo o mundo, e o sétimo lugar na incidência de tumores malignos. Entre os cânceres ginecológicos ocupa o terceiro lugar na taxa de mortalidade, atrás apenas do câncer de mama e colo do útero (MOMENIMOVAHED *et al.*, 2019). A incidência varia de acordo com características étnicas e geográficas, destacando as maiores em: mulheres caucasianas (incidência de 12 em 100.000), hispânicas (13,3 em 100.000) e asiáticas (9,2 em 100.000).

Dados epidemiológicos obtidos pela GLOBOCAN (The Global Cancer Observatory), em 2018, reportaram 295.414 novos casos de câncer de ovário em todo o mundo, com um total de 184.799 mortes. A incidência global foi, então, de 6,6% e a mortalidade de 3,9%. Devido ao seu caráter silencioso, possui uma elevada mortalidade, sendo responsável por 4,2% de toda a mortalidade por câncer entre as mulheres (FERLAY *et al.*, 2021). Essa elevada frequência de morte pode estar relacionada com o tipo de célula ovariana atingida, onde o epitelial é o mais incidente e também de pior prognóstico (MOMENIMOVAHED *et al.*, 2019).

O Carcinoma Primário das Trompas de Falópio (PFTC) também representa uma neoplasia rara, correspondendo a cerca de 1% dos tumores ginecológicos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o carcinoma primário tubário como sendo a presença de lesão macroscópica dentro de qualquer porção anatômica da tuba uterina, com ausência de carcinoma do mesmo tipo em ovário ou corpo uterino e presença de transição entre epitélio benigno e maligno (GONÇALVES *et al.*, 2014).

O objetivo deste estudo foi abordar e condensar as informações mais relevantes acerca das neoplasias de ovário e de tuba uterina, a fim

de promover maior visibilidade e atenção para essas duas afecções, bem como subsidiar o desenvolvimento de métodos e estratégias de prevenção e detecção precoce.

Fatores de Risco

Idade

O risco do câncer de ovário aumenta com a idade, aumento esse drástico a partir dos 50 anos, após a menopausa, sendo a idade média do diagnóstico a faixa entre 50 e 70 anos (TORRE, *et al.*, 2018). A prevalência do câncer primário de tubas uterinas também aumenta após a menopausa, tendo maior incidência entre 45 e 75 anos, com média na sexta década de vida (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Relacionados ao Estilo de Vida

Nesse grupo, destaca-se a obesidade. O aumento do risco de câncer ovariano em obesas pode ser explicado pelas suas maiores taxas de conversão de precursores androgênicos do estradiol pela enzima aromatase no tecido adiposo. O estrogênio atua como um mitogênico nas células epiteliais ovarianas e sua elevação tem sido relacionada com o desenvolvimento do câncer epitelial de ovário (ARAGÃO *et al.*, 2021).

Outro fator que merece atenção é o tabagismo, que possui especial influência na gênese dos cânceres epiteliais de ovário. Além disso, alguns fatores dietéticos devem ser mencionados: a) a correlação entre o aumento da ingestão de fibras alimentares e a redução significativa na incidência de câncer de ovário (HUANG *et al.*, 2018), a correlação entre baixos níveis de vitamina D e o aumento do risco de desenvolvimento do câncer de ovário (GUO *et al.*, 2018).

História Familiar e Predisposição Genética

Possuir um histórico familiar de câncer de ovário e de mama é um fator de risco importante. Mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 (genes supressores de tumor) e do gene MMR (consiste em um sistema de reparo que corrige erros de pareamento base\base durante a síntese do DNA) podem aumentar o risco de câncer de ovário de 1,6% para 40%, 18% e 10%, respectivamente. Essa ligação genética, conhecida como Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário (HBOC), deve ser considerada se a mulher tiver um parente de primeiro grau com diagnóstico de câncer de ovário ou de mama antes dos 50 anos (TSCHERNI-CHOVSKY & GOODMAN, 2017).

Assim como nas neoplasias ovarianas, o risco de desenvolver neoplasias das tubas uterinas é significativamente maior entre portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, ultrapassando 50% dos casos (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Embora menos comum, a síndrome de Lynch também está ligada ao câncer de ovário. Ela é um distúrbio genético autossômico dominante no qual há uma mutação genética que coloca a pessoa em risco de desenvolver alguns tipos de câncer, como o câncer colorretal, além de aumentar o risco de câncer de ovário (COELHO, A.S. *et al.*, 2018).

Hormonais, Ovulatórios e Reprodutivos

Quanto mais ciclos ovulatórios uma mulher completa, maior o risco de desenvolver câncer de ovário. Isso ocorre devido à resposta pró-inflamatória da porção distal das tubas uterinas durante a ovulação, que promove tendências ovarianas malignas. Quando ocorre a ruptura do folículo e, conseqüentemente, a sua liberação, o ovário sofre um trauma com posterior cicatrização, expondo os ovários e as tubas uterinas a

fatores hormonais e inflamatórios, condições estas que aumentam a possibilidade de acontecer uma mutação e originar uma malignidade. Assim, fatores que interrompem a ovulação, como uso de anticoncepcionais, início precoce da menstruação, gravidez, amamentação e menopausa precoce, podem diminuir o risco de câncer de ovário de uma mulher (COELHO, A.S. *et al.*, 2018).

Dentre esses, a terapia com anticoncepcionais (ACOs), especificamente, é considerada um fator protetivo importante para a neoplasia de ovário, podendo reduzir o risco da doença em até 30%. Assim, quando a paciente está em uso de ACOs, a progesterona, isoladamente, inibe a secreção de hormônio luteinizante (LH), cujo pico, é necessário para que ocorra a rotura folicular, assim ela sozinha é capaz de impedir a ovulação. Enquanto o estrógeno, individualmente, age impedindo a secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e, conseqüentemente, impossibilita a formação do folículo dominante. A terapia isolada com estrógeno utilizada na pós-menopausa, entretanto, provoca um maior risco da neoplasia de ovário, especificamente nos tipos histológicos serosos e endometrióides. Embora o mecanismo exato para tal ocorrência ainda não esteja muito esclarecido, os estrogênios têm sido considerados fatores cruciais na etiologia da carcinogênese ovariana (COELHO, A.S. *et al.*, 2018).

Quanto ao carcinoma primário de tubas uterinas, tem-se que o índice é maior entre nulíparas (40%) e nuligestas (50%) (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Ambientais e Sociais

Quanto aos fatores ambientais, o ar poluído em áreas industriais tem aumentado o risco de neoplasias de ovário em mulheres que habitam as proximidades dessas áreas. Sobre os fatores

sociais, existe uma maior prevalência do câncer ovariano entre mulheres que são isoladas socialmente do que mulheres mais inclusas, especialmente nos casos de ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático. Nessas situações, o efeito carcinogênico do estresse possivelmente está envolvido com a ligação entre catecolaminas e os receptores β -adrenérgicos. A noradrenalina, ligada a esses receptores, é capaz de ativar a inflamação e angiogênese em tumores ovarianos. Ademais, o estresse ativa vias de sinalização que reduzem a apoptose, ao mesmo tempo que aumenta o tamanho do tumor (ARAGÃO *et al.*, 2021).

Sinais e Sintomas

No estágio inicial, o câncer de ovário é silencioso e seus sintomas são inespecíficos, dentre os quais cabe destacar distensão abdominal; sintomas urinários como urgência ou aumento da frequência urinária; saciedade precoce ou sensação de plenitude; dor pélvica ou abdominal inespecífica; alteração de hábitos intestinais (KURMAN & SHIH, 2010). Já a apresentação clínica tardia e típica é de uma massa anexial, que pode se estender para além dos anexos, e pode ser detectada no exame físico ou por imagem, incluindo achados incidentais. Tal massa pode desencadear sintomas como dor pélvica e sensação de pressão. Síndromes paraneoplásicas são raras, mas dentre as associadas ao câncer de ovário estão: degeneração cerebelar, polineurite, anemia hemolítica, coagulação intravascular disseminada, acantose e síndrome nefrótica (MALLEN *et al.*, 2018).

Assim como no câncer de ovário, a apresentação clínica do carcinoma primário de tubas uterinas é inespecífica, podendo incluir dor pélvica, secreção vaginal serossanguinolenta, sangramento vaginal e massa pélvica, o que torna raro o diagnóstico pré-operatório (DHAKHWA *et al.*, 2020)

Screening

A detecção precoce do câncer de ovário é um desafio, tanto pelos sintomas iniciais inespecíficos, quanto pela prevalência baixa em mulheres pós menopausa (1:2500). Dessa forma, sabe-se que o rastreamento ideal requer alta sensibilidade (>75%) e especificidade ainda maior (99,7%), e pode reduzir a mortalidade em 10-30% (OLSON *et al.*, 2001).

Historicamente atribui-se o marcador tumoral CA-125 ao câncer de ovário, entretanto notou-se que ele não tinha especificidade e sensibilidade suficientes. Como conclusão, os estudos vêm mostrando que nenhum marcador único tem as características de teste necessárias para ser um teste de triagem autônomo e, portanto, até o momento, não existe uma estratégia eficaz (OLSON *et al.*, 2001).

Ensaio clínicos sugerem que a melhor especificidade é alcançada com estratégias de dois estágios em que o aumento sérico de CA 125 indique a realização da ultrassonografia transvaginal para detectar uma massa pélvica maligna, apesar de que, evidências concretas do aumento global da sobrevida sejam ainda limitadas. Atualmente, novos biomarcadores, como autoanticorpos, DNA de tumor circulante (ctDNA) ou microRNAs estão ganhando destaque, podendo ser uma aposta para a combinação com o CA-125 (ELIAS *et al.*, 2018).

Assim sendo, a detecção precoce do câncer de ovário é uma necessidade pública de saúde, que precisa ser atendida. Em 2018, a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA (USPSTF) concluiu que o saldo líquido dos benefícios e danos da triagem é negativo e, portanto, não recomenda a triagem em mulheres assintomáticas de risco médio (OLSON *et al.*, 2001). Para mulheres com risco genético aumentado (ou seja, portadoras da mutação BRCA1/2) que realizaram a salpingo-ooforec-

tomia bilateral profilática, recomenda-se o rastreamento semestral com CA 125 e ultrassonografia transvaginal, mas ainda faltam evidências robustas de que essa estratégia detecta câncer de ovário precocemente e assim melhore os resultados (SHANBHOGUE *et al.*, 2010).

Tipos Histológicos

O câncer de ovário apresenta três tipos histológicos principais: epitelial, de células germinativas primárias e estroma de cordões sexuais e células estromais (**Tabela 10.1**), sendo que os dois últimos perfazem apenas 5% de todos os casos. Dentre o tipo epitelial, cabe destacar os subtipos primários, células serosas, endometrioides, mucinosos e de células claras. Os tumores epiteliais do subtipo serosos, por sua vez, são divididos em: carcinomas serosos de alto grau (HGSC) ou carcinomas de baixo grau (LGSC) (JAYSON *et al.*, 2014). Os de alto grau são responsáveis por 70% a 80% de todos os subtipos de câncer de ovário epitelial, enquanto os de baixo grau representam menos de 5%. Os subtipos endometrioides, mucinosos e de células claras representam 10%, 3% e 10%, respectivamente. O subtipo seroso é o mais agressivo, sendo 51% diagnosticado já em estágio III e 29% em estágio IV, assim a sua sobrevivência estimada em 5 anos é de 43%, em contraste com os demais subtipos, que possuem as seguintes taxas de sobrevivência: endometrióide (82%), mucinoso (71%) e carcinoma de células claras (66%) (TORRE *et al.*, 2018).

Nas tubas uterinas, o tipo histopatológico mais comum é o carcinoma seroso de alto grau, sendo muito semelhante ao carcinoma seroso

primário de ovário de alto grau (DHAKHWA *et al.*, 2020). Em segundo lugar, encontram-se os carcinomas endometrioides, que representam cerca de 10% dos casos e são parecidos e graduados conforme seus correspondentes endometriais. Podem apresentar padrões histológicos microcístico e fusiforme, tornando importante diferenciá-los de tumores anexiais femininos de provável origem wolfiana (FAT(P)(WO). Os carcinomas endometrioides possuem prognóstico mais favorável, uma vez que raramente penetram profundamente na miossalpíngex (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Dentre os tumores do tipo epitelial, acreditou-se por muito tempo que sua origem era restrita ao revestimento mesotelial da superfície do ovário, entretanto pesquisas recentes mostram que o câncer de ovário epitelial do tipo seroso pode se originar de lesões pré-cancerosas denominada 'carcinomas intraepiteliais tubáricos serosos', localizados nas tubas uterinas (KURMAN & SHIH, 2010). O carcinoma intraepitelial seroso tubárico (STIC) é uma lesão composta por células secretoras com significativa atipia, alterações arquiteturais e alto índice proliferativo. Imuno-histoquimicamente evidencia marcação forte e difusa para p53 (padrão aberrante – indicativo de mutação do gene) e alto índice proliferativo ao ki-67 (GONÇALVES *et al.*, 2014). Esses tumores tendem a ser de alto grau, e por isso, atualmente ao realizar-se uma histerectomia de rotina, considera-se retirar também as tubas uterinas, visando reduzir o câncer de ovário (MALLEN *et al.* 2018).

Tabela 10.1 Origem e subtipos histológicos dos cânceres ovarianos

Origem	Tipos
Epitélio	Tumor de Brenner Carcinomas de células claras Carcinomas endometrioides Carcinomas mucinosos Cistadenomas serosos (em geral, o mais comum) Carcinomas de células transicionais Carcinomas não classificados
Células germinativas primárias	Coriocarcinomas Disgerminomas Carcinomas embrionários Tumores do seio endodérmico Teratomas imaturos Poliembrioma
Cordões sexuais e células estromais	Tumores da granulosa-teca Tumor de células de Sertoli-Leydig
Metástases	Câncer de mama Câncer do trato gastrointestinal

Fonte: Adaptado do site da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), Ovário – Neoplasias – 5ª edição/2019

Diagnóstico

Após a positividade em testes como CA 125, ultrassom transvaginal e/ou outros novos biomarcadores relacionados ao câncer de ovário, deve-se lançar mão de um método de imagem. Eles são cruciais para o estudo das massas anexiais e auxiliam na diferenciação entre tumores benignos e malignos do ovário. A TC e a RM tem alto valor diagnóstico, entretanto a última possui capacidade de diagnóstico diferencial maior. Baseado em suas características, tumores benignos apresentam geralmente formas regulares e cápsulas completas, ao contrário, os malignos são irregulares e possuem cápsulas incompletas (FORSTENER, 2007).

Como próxima etapa para confirmação diagnóstica, avaliação do tipo histológico e demais detalhes procede-se uma biópsia com agulha grossa, onde o tecido é aspirado e

examinado de perto. Esse procedimento costumava se relacionar com o risco de metástase na parede abdominal, entretanto esse risco foi reduzido com o uso de biópsias guiadas por ultrassom transvaginal que carregam apenas uma pequena chance de metástase no local da agulha (YOUSEFI *et al.*, 2018).

Estadiamento

Após o diagnóstico confirmado de câncer, é necessário o estadiar, para analisar a melhor terapêutica a ser utilizada e estabelecer prognósticos e metas. Sabe-se que o câncer de ovário confinado aos ovários (estágio I) pode ser curado em até 90% dos pacientes, e a doença confinada à pelve (estágio II) está associada a uma sobrevida em 5 anos de 70%. Entretanto, a doença que já se espalhou para além da pelve (estágio III-IV) tem uma taxa de sobrevivência a longo prazo em torno de 20% (SIEGEL *et al.*, 2017).

No casos de exames anatomopatológicos de peças cirúrgicas de tuba uterina com carcinoma tubário, os principais fatores a serem analisados são: o tamanho e a localização da lesão (fimbrial ou não fimbrial), estado do óstio fimbrial (aberto ou fechado), tipo e grau histológico (os carcinomas serosos de alto grau, assim como as endometrióides são os tipos mais frequentes e devem ser estadiados da mesma forma que as lesões de ovário), existência ou não de invasão angiolinfática e se há o envolvimento de estruturas além da tuba uterina (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Na **Figura 10.1**, consta o estadiamento do câncer de ovário e de tuba uterina desenvolvido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) em 1988 e atualizado em 2014.

Tratamento

O tratamento do câncer de ovário tem como pilares a associação entre cirurgia para ressecção do tumor e quimioterapia (QT) adjuvante. Em alguns casos, entretanto, antes da cirurgia, pode ser necessário diminuir a carga tumoral com o que é chamado de terapia neoadjuvante.

Tratamento Cirúrgico

O procedimento padrão é a laparotomia longitudinal de estadiamento abrangente, incluindo histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia (SO) bilateral com omentectomia e linfadenectomia de nódulos suspeitos. Nos tumores estágios I e IIA (doença restrita à pelve) é importante realizar um exame sistemático do abdômen, com múltiplas biópsias peritoneais e remoção completa de todos os focos tumorais macroscopicamente identificáveis. Deve-se coletar amostras do líquido de

ascite e quando essa inexistente, realizar lavagem peritoneal. A dissecação sistemática dos linfonodos pélvicos e para-aórticos infra-renais é o principal componente do estadiamento cirúrgico. A SO unilateral pode ser adequada para mulheres jovens com menos de 40 anos de idade, que desejam manter a fertilidade e com tumores seletivos unilaterais do estágio I (estágio 1A e 1C, mas não estágio 1B, uma vez que esse tem acometimento de ambos os ovários) e/ou tumores ovarianos de baixo risco (MACHADO *et al.*, 2018).

Nos casos avançados (estágios IIB a IV), a cirurgia citorrredutora é a recomendação inicial de tratamento com dissecação pélvica radical, ressecção intestinal e/ou apendicectomia, remoção do diafragma, esplenectomia, hepatectomia parcial, gastrectomia parcial, cistectomia parcial e/ou ureteroneocistostomia, colecistectomia e/ou pancreatectomia distal. Pacientes com estágio III/IV que não são bons candidatos à cirurgia devido a comorbidades de alto risco requerem avaliação por oncologista para consideração de QT neoadjuvante. Nesses casos, é imprescindível o diagnóstico histológico antes do início da QT (MACHADO *et al.*, 2018).

O objetivo da cirurgia é atingir a remoção máxima do tumor. Uma doença residual menor que 1 cm caracteriza a cirurgia citorrredutora ótima, e estas pacientes apresentam aumento de 5 anos na sobrevida em relação às pacientes com tumor residual pós-operatório superior a este tamanho. A laparoscopia pode ser usada como cirurgia de reestadiamento em pacientes com cirurgia prévia incompleta e aparente estágio inicial ou na suspeita de irressecabilidade por exames de imagem, para assim proceder sua verificação e indicação de início da QT (MACHADO *et al.*, 2018).

Figura 10.1 FIGO - Classificação de câncer de ovário, de tuba uterina e peritônio

Estadio I: Tumor confinado ao ovário ou à tuba uterina (s)	
	T1-N0-M0
IA: Tumor limitado a 1 ovário (cápsula intacta) ou a tuba uterina; sem tumor na superfície ovariana ou tubária; sem células malignas no líquido ascítico ou no lavado peritoneal.	T1a-N0-M0
IB: Tumor limitado a ambos os ovários; cápsula intacta ou tuba uterina; ausência de tumor na superfície ovariana ou na superfície da tuba. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal	T1b-N0-M0
IC: Tumor limitado a 1 ou ambos os ovários ou tubas uterinas, com as seguintes situações:	
IC1: Dispersão cirúrgica	T1c1-N0-M0
IC2: Cápsula rota antes da cirurgia ou tumor na superfície ovariana ou na superfície tubária	T1c2-N0-M0
IC3: Células malignas na ascite ou no lavado peritoneal	T1c3-N0-M0
Estadio II: Tumor envolve 1 ou ambos os ovários ou as tubas uterinas com extensão pélvica (abaixo da cintura pélvica) ou câncer peritoneal	
	T2-N0-M0
IIA: Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários	T2a-N0-M0
IIB: Extensão para outros tecidos intraperitoneais pélvicos	T2b-N0-M0
Estadio III: Tumor envolve 1 ou ambos ovários ou tubas uterinas, ou câncer peritoneal, com disseminação confirmada histologicamente ou citologicamente para além do peritônio pélvico e/ou metástases para os linfonodos retroperitoneais	
	T1/T2-N1-M0
IIIA1: Apenas linfonodos retroperitoneais positivos (confirmado histologicamente ou citologicamente):	
IIIA1(i) Metástases até 10 mm de dimensão máxima	
IIIA1(ii) Metástases com mais do que 10 mm de dimensão máxima	
IIIA2: Envolvimento peritoneal extrapélvico microscópico (acima da cintura pélvica) com ou sem linfonodo retroperitoneal positivo	T3a2-N0/N1-M0
IIIB: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve até 2 cm de dimensão máxima, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais	T3b-N0/N1-M0
IIIC: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com mais de 2 cm de dimensão máxima, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais (inclui extensão do tumor para cápsula do fígado e baço, sem envolvimento do parênquima de outros órgãos).	T3c-N0/N1-M0
Estadio IV: Metástases à distância excluindo metástases peritoneais	
Estadio IVA: Líquido pleural com citologia positiva	
Estadio IVB: Metástases parenquimais (incluindo fígado e baço) e metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal)	
	Qualquer T, qualquer N, M1

Legenda: Imagem obtida em março de 2022. **Fonte:** Site da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), Ovário – Neoplasias – 5ª edição/2019.

Tratamento Adjuvante e Cuidados Pós-operatórios

O tratamento pós-cirúrgico padrão do câncer de ovário avançado é a QT adjuvante com platina (cisplatina ou carboplatina) e taxano (paclitaxel) em 6 a 8 ciclos. A recidiva após a QT caracteriza a doença como incurável, no entanto, novos ciclos podem ser realizados

objetivando-se o máximo de tempo livre de doença. Pode-se lançar mão de radioterapia como tratamento paliativo em pacientes com neoplasia ovariana serosa (MACHADO *et al.*, 2018).

Devido às semelhanças no comportamento clínico entre as neoplasias de ovário e tuba uterina, a abordagem de tratamento é a mesma, uma vez que não existem estudos suficientes

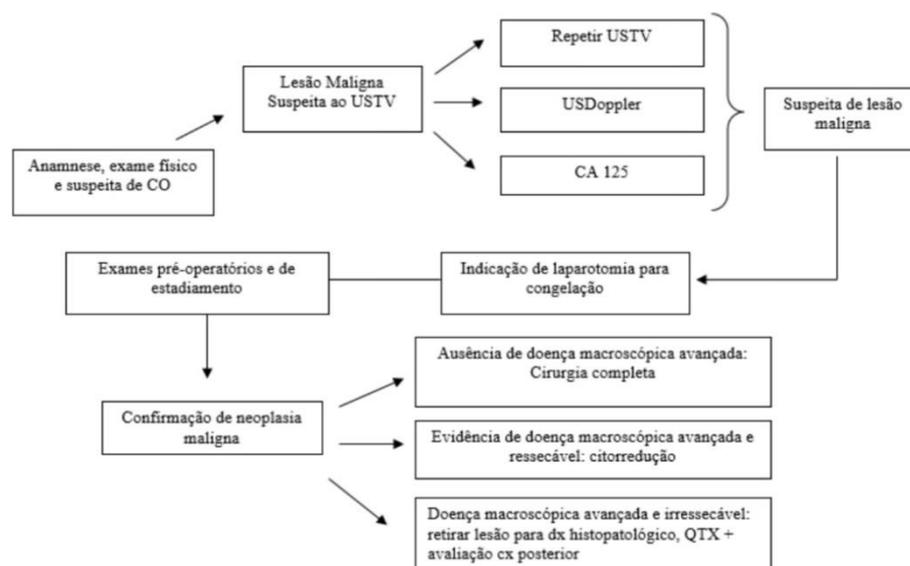
que sustentem uma abordagem específica e diferenciada para as neoplasias de tuba uterina (STASENKO *et al.*, 2019). O carcinoma de tuba uterina é uma doença rara e de difícil tratamento. Por muito tempo as neoplasias de tuba uterina foram consideradas subtipos das neoplasias de ovário, com o avanço de estudos sobre o tema concluiu-se que certas neoplasias de ovário se originam de lesões serosas localizadas inicialmente na tuba uterina.

Destaca-se que o acompanhamento com uma equipe multidisciplinar em oncologia e

cirurgia é de suma importância em ambos os casos. Consultas regulares são primordiais para avaliar a resposta ao tratamento, bem como possíveis efeitos colaterais e também sinais de alerta para recorrência das doenças.

No fluxograma da **Figura 10.2**, estão sintetizadas as principais informações para a abordagem do câncer de ovário, as quais foram abordadas e detalhadas no decorrer deste capítulo.

Figura 10.2 Fluxograma de abordagem do câncer de ovário



Legenda: Imagem obtida em março de 2022. Fonte: (MACHADO *et al.*, 2017).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAGÃO, J.A. *et al.* Epidemiologia e fatores de risco associados ao câncer de ovário: uma revisão integrativa. In: Editora Científica; Saúde da Mulher e do Recém-Nascido: políticas, programas e assistência multidisciplinar. São Paulo, p. 169, 2021.

COELHO, A.S. *et al.* Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. BVS, v.50, p. 17, 2018.

DHAKHWA, R. *et al.* Primary High Grade Serous Carcinoma of the Fallopian Tube: A Case Report. JNMA; Journal of the Nepal Medical Association, v. 58 (238), p. 927, 2020.

ELIAS, K.M. *et al.* Early Detection of Ovarian Cancer. Hematol Oncol Clin North Am, v. 32(6), p. 903, 2018.

FORSTENER, R. Radiological staging of ovarian cancer: imaging findings and contribution of CT and MRI. Eur Radiol, v.17, p. 3223, 2007.

GLOBAL Cancer Observatory. Disponível em <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em 27 março 2022.

GONÇALVES, W. *et al.* Ginecologia Oncológica. 1 ed. In: Editora Atheneu, São Paulo, p. 464, 2014.

GUO, H. *et al.* The role of vitamin D in ovarian cancer: epidemiology, molecular mechanism and prevention. J Ovarian Res, v. 11, p. 71, 2018.

HUANG, X. *et al.* Association between dietary fiber intake and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies. J Int Med Res, v.46, p.3995, 2018.

JAYSON, G.C. *et al.* Ovarian cancer. Lancet, v. 384, p.1376, 2014.

KURMAN, R.J & SHIH, I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol, v. 34, p. 433, 2010.

LYNCH SYNDROME (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): clinical manifestations and diagnosis. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/lynch-syndrome-hereditary-nonpolyposis-colorectal-cancer-clinicalmanifestations-and-diagnosis?search=lynch%20syndrome&source=search_re>

sult&selectedTitle=1»96&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em 27 março 2022.

MACHADO, C.C. *et al.* Ovarian Cancer. BVS, v. 38, p. 1, 2018.

MALLEN, A. *et al.* Surgical prevention strategies in ovarian cancer. Gynecol Oncol, v. 151, p.166, 2018.

MOMENIMOVAHED, Z. *et al.* Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. Int J Womens Health, v. 11, p. 287, 2019.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Ovarian cancer: including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Disponível em <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf>. Acesso em 27 de março de 2022.

OLSON, S.H *et al.* Symptoms of ovarian cancer. Obstet Gynecol, v. 98, p. 212, 2001.

SBP. Sociedade Brasileira de Patologia. Manual de laudos histopatológicos: Neoplasias de ovário. Disponível em: <<http://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos/ovario-neoplasias/>>. Acesso em 31 de março de 2022.

SHANBHOGUE, A.K.P *et al.* Clinical Syndromes Associated with Ovarian Neoplasms: A Comprehensive Review. Radiographics, v. 30, p. 903, 2010.

SIEGEL, R.L. *et al.* Cancer Statistics. CA Cancer J Clin, v. 67(1), p. 7, 2017.

STASENKO, M. *et al.* Fallopian Tube Carcinoma. Journal of Oncology Practice, v. 15, p. 375, 8 jul. 2019.

TORRE, L.A. *et al.* Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin, v. 6, p. 284, 2018.

TSCHERNICHOVSKY, R. & GOODMAN, A. Risk-reducing strategies for ovarian cancer in BRCA mutation carriers: a balancing act. Oncologist, v. 22, p. 450, 2017.

YOUSEFI, Z. *et al.* Is transvaginal core needle biopsy a safe method in diagnosis of ovarian cancer? Int J Cancer Manag, v. 11, e. 8121, 2018



Capítulo 11

LESÕES INTRAEPITELIAL NO COLO UTERINO

BÁRBARA MÁRCIA MARINHO SILVA¹
DÉBORA CAROLINE GONÇALVES CORREA²
LARISSA KENNEDY MOREIRA FREITAS¹
LARA VERONICA DE ARAÚJO LOPES²
ALINE APARECIDA SILVA MARTINS²

¹Discente – Universidade Federal de Minas Gerais.

²Discente - Centro Universitário UNA.

Palavras-chave: Neoplasias ovarianas; Neoplasias da tuba uterina; Câncer ginecológico.

INTRODUÇÃO

As neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) são conhecidas como precursoras à gênese do câncer de colo do útero (CCU). Essas lesões são comumente causadas por infecções persistentes pelo Papilomavírus Humano (HPV), principalmente aqueles considerados oncogênicos, associados a fatores de risco (ARAUJO, 2020). Segundo dados do boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (2021), cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas provavelmente serão infectadas pelo HPV em algum momento da vida (*apud* WHO, 2020).

No entanto, é sabido que, apesar de possuir grande incidência, essas lesões provocadas pelo HPV, são frequentemente transitórias e regredem espontaneamente. Mas, quando não tratadas, podem causar alterações celulares graduativas, perpassando por estágios mais invasivos até alcançar estágios de uma lesão característica de CCU (SEPÚLVEDA *et. al.*, 2008).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2019 o câncer de colo do útero foi diagnosticado em 16.590 mulheres, levando 6.385 a morte (BRASIL, 2019). Apesar disso, as infecções persistentes podem ser identificadas precocemente, por meio do exame de rastreio Papanicolau, o que assegura a mulher uma maior chance de cura e tratamento adequado (CAVALCANTE & REIS, 2021).

Essas lesões intraepiteliais possuem diferentes características celulares e teciduais dependendo do seu estágio. No Brasil, a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais (BRASIL, 2019) é a utilizada para emitir os laudos no processo de rastreio e diagnóstico. Essa classificação é baseada nos critérios de Bethesda para citologia, caracterizando as lesões como de alto e de baixo grau. Já para o exame histológico, utiliza-se a classificação de Richart, que caracteriza as lesões precursoras, como Neoplasias Intraepiteliais Cervicais

(NIC) em grau I, II e III de acordo com a gravidade da lesão (MIRANDA *et. al.*, 2020).

Dessa forma, o presente capítulo possui como objetivo caracterizar as lesões intraepiteliais do colo uterino, abordando a patogênese do câncer cervical e como o diagnóstico dessas lesões acontece.

Etiologia e Patogênese do Hpv

O HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais frequentes no mundo, atualmente são conhecidos mais de 200 tipos diferentes, mas aproximadamente 40 deles infectam especificamente o trato ano-genital (BERDARD, 2005). São vírus que apresentam tropismo por células epiteliais, e uma importante classificação deles está relacionada ao seu potencial de desenvolver o câncer, como de alto ou baixo risco oncogênico.

Dentre os tipos de HPV oncogênicos, os mais frequentes são os 16 e 18, presente em cerca de 70% das neoplasias malignas do colo uterino (BRUNI *et al.*, 2019). A persistência de lesões precursoras não identificadas e não tratadas, causadas por essa categoria de vírus, pode levar a progressão para estágios mais avançados, podendo assim favorecer o desenvolvimento de carcinomas que afetam com mais frequência o colo uterino, mas também podem ocorrer em outros sítios possíveis de infecção pelo vírus, como a vulva, ânus, vagina e pênis. Já entre aqueles classificados como não oncogênicos (baixo risco) os detectados com mais frequência são os tipos 6 e 11, encontrados em 90% das verrugas ano genitais e em lesões intraepiteliais de baixo grau, possuindo altos índices de regressão espontânea (BRASIL, 2021).

A infecção pelo HPV decorre, principalmente, em função do contato direto com a mucosa infectada ou com a pele, sendo uma das principais formas de transmissão o contato

sexual. No caso das lesões intraepiteliais do colo uterino, a replicação viral e a formação de partículas virais estão diretamente relacionadas à maturação e diferenciação do epitélio escamoso. O ciclo reprodutivo do vírus se inicia pela infecção das células basais do epitélio cervical, e esse processo só é possível diante da formação de microfissuras no epitélio que permitam a penetração de partículas virais. A formação dessas micro lesões podem ser promovida pelo ato sexual. Após esse processo, o material genético viral é liberado no núcleo das células basais que começam a produzir novas células, com o DNA do HPV duplicado, promovendo a proliferação do vírus e, por conseguinte, a formação de lesões precursoras do câncer cervical (DURZYNSKAEWICZ *et al.*, 2007). As infecções pelo HPV podem ocorrer por mais de um tipo viral na mesma paciente, tornando possível múltiplas infecções por esse vírus (KOSS; GOMPEL, 2006).

Fatores de Risco

A ocorrência isolada de infecções pelo HPV não é uma condição unilateral capaz de corroborar com a evolução dessas neoplasias do colo uterino, pois diversos fatores de risco podem favorecer a evolução clínica da infecção (KOSS & GOMPEL, 2006).

Podemos citar as falhas do sistema imunológico como um importante fator de risco, uma vez que seriam responsáveis por modificarem a eventual resposta celular exercida diante da infecção pelo vírus HPV. Somado a isso, os hábitos de vida da mulher também são fatores que corroboram com a progressão das lesões, pois práticas relacionadas ao tabagismo, o uso de contraceptivos orais e hábitos sexuais, como o elevado número de parceiros e início precoce da vida sexual, contribuem na patogênese dessas lesões (ROTELI-MARTINS *et al.*, 2007).

O contexto socioeconômico em que essas mulheres se encontram também se caracteriza como um fator agravante (SILVA *et al.*, 2011). Segundo os dados da Organização Mundial da Saúde, cerca de 90% dos novos casos e mortes em função do câncer de colo do útero em 2020 ocorreram em países de baixa e média renda e que mais de 95% estão relacionados ao HPV. Tais dados possuem relação direta ao acesso limitado à serviços de saúde, bem como acesso a vacinação e rastreamento dessas lesões, que são aspectos cruciais no processo de diagnóstico precoce e tratamento eficaz das lesões intraepiteliais do colo uterino ainda em estágios de fácil tratamento (WHO, 2022).

Desse modo, torna-se evidente que, apesar das infecções pelos diferentes tipos de HPV oncogênicos desempenharem importante papel no avanço clínicos dessas neoplasias e a possibilidade de evolução até o câncer de colo do útero, existem diversos fatores de risco que contribuem muito para a progressão das lesões.

Critério de Classificação das Lesões Intraepiteliais

As lesões intraepiteliais do colo uterino, principalmente aquelas classificadas como de alto grau, são reconhecidas como precursoras do câncer de colo do útero (WRIGHT *et al.*, 2002). Dessa forma, os exames de rastreamento são essenciais para garantir a correta identificação dessas lesões. O primeiro passo do exame é o estudo clínico do colo uterino, a partir do qual pode-se identificar mudanças no aspecto da mucosa de revestimento da região. Mas são os exames morfológicos, Citopatológicos e histopatológicos que proporcionam a observação das alterações celulares e da arquitetura do tecido de revestimento, por meio da microscopia, o que permite classificar essas lesões (KOSS & GOMPEL, 2006).

Ao longo da história, diversos sistemas de nomenclaturas que buscavam categorizar essas lesões foram adotados. Inicialmente, utilizava-se a nomenclatura proposta por George Nicholas Papanicolaou (1920), cuja classificação variam de I a V, de acordo com o grau de severidade da lesão. Com o passar do tempo, alguns desses critérios tornaram-se muito subjetivos, a medida em que não possuíam uma classificação morfológicas totalmente estabelecidos, agrupando as lesões em poucas categorias (KOSS & GOMPEL, 2006).

Novas classificações foram surgindo com o intuito de caracterizar melhor essas lesões e tornar o diagnóstico mais seguro. Nas décadas de 1960 e 1970 foi proposto por Ralph Richard uma nova nomenclatura, utilizando o termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC).Entre-

tanto, em virtude da sua limitação relacionada a observações mais teciduais, que algumas vezes geravam conflitos de entendimento pelos médicos em relação a citologia, criou-se a nomenclatura de (BETHESDA, 1988), responsável pela categorização descritiva dos achados citológicos, e dessa forma, a nomenclatura de Richard tornou-se exclusiva de exames histológicos (MIRANDA *et al.*, 2020).

No Brasil, desde então, utiliza-se a Nomenclatura Brasileira de Laudos Citológicos, basicamente uma tradução da nomenclatura de Bethesda, ambas já sofreram atualizações ao longo do tempo desde a sua criação.

A **Tabela 11.1** mostra um comparativo entre as diversas nomenclaturas utilizadas para classificar as lesões cervicais ao longo dos anos, desde a proposta por Papanicolaou.

Tabela 11.1 Correlação das terminologias utilizadas para descrição das Lesões Escamosas Intraepiteliais e Invasoras

Classificação citológica de Papanicolau (1941)	Sistema OMS (1950)	Classificação histológica de Richard (1967)	Sistema Bethesda (2001)	Classificação Citológica Brasileira (2006)
Classe I	Normal	Normal	Dentro dos limites de normalidade	-
Classe II	Inflamação	Inflamação	Alterações benignas	Alterações benignas
-	-	-	Atipias de significado indeterminado (ASCUS: ASC-US ou ASC-H)	Atipias de significado indeterminado
Classe III	Displasia leve	NIC I	LSIL	LSIL
	Displasia moderada	NIC II	} HSIL	HSIL
	Displasia acentuada	NIC III		
Classe IV	Carcinoma “in situ”	NIC III	HSIL Adenocarcinoma in situ (AIS)	HSIL AIS
Classe V	Carcinoma Invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Legenda: NIC - Neoplasia Intraepitelial Cervical; LSIL – *Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions* (Lesão Escamosa Intraepitelial de Baixo Grau); HSIL – *High Grade Squamous Intraepithelial Lesions* (Lesão Escamosa Intraepitelial de Alto Grau); ASCUS - *Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance* (Células Escamosas atípicas de significado indeterminado); ASC-H - *Atypical Squamous Cells that cannot exclude High-Grade* (Células Escamosas Atípicas não podendo excluir lesões de Alto Grau). **Fonte:** Adaptado de (LOPES, 2014).

Crítérios de Classificação das Lesões Pré-Malignas

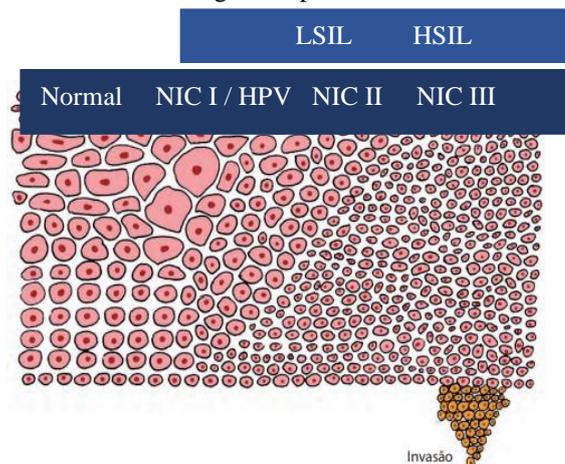
Classificação de Richard Nic

A classificação identificada como NIC divide as alterações histológicas em três níveis crescente. A lesão intraepitelial de grau I (NIC I) apresenta menos alterações celulares, sendo correspondente a uma lesão mais leve, já as lesões de grau II (NIC II) ou grau III (NIC III), correspondem a lesões de alto grau (MIRANDA *et al.*, 2020).

Os principais aspectos celulares gerais dessas neoplasias são: o aumento do volume nuclear (anisocariose) e variações no tamanho e na forma das células displásicas, proporcionando características polimórficas. Além disso, também podem ser encontrados efeitos citopatológicos produzidos pelo vírus, em casos de lesões provocadas pelo HPV, como a coilocitose: caracterizada pela cavidade perinuclear clara e com borda citoplasmática periférica densa, associada ao aumento do volume nuclear, irregularidade da membrana nuclear e cromatina grosseira e mal distribuída (KOSS & GOMPEL, 2006).

Na classificação histológica, um importante fator a ser considerado é o grau de profundidade dessas lesões (**Figura 11.1**), pois quanto mais grave ela for, maior o grau de imaturidade nas células escamosas, localizadas em camadas mais superficiais do epitélio, sendo possível visualizar cada vez menos diferenciações celulares à medida que a neoplasia avança (SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2003).

Figura 11.1 Ilustração das lesões intraepiteliais do colo uterino de acordo com o grau de profundidade da lesão.



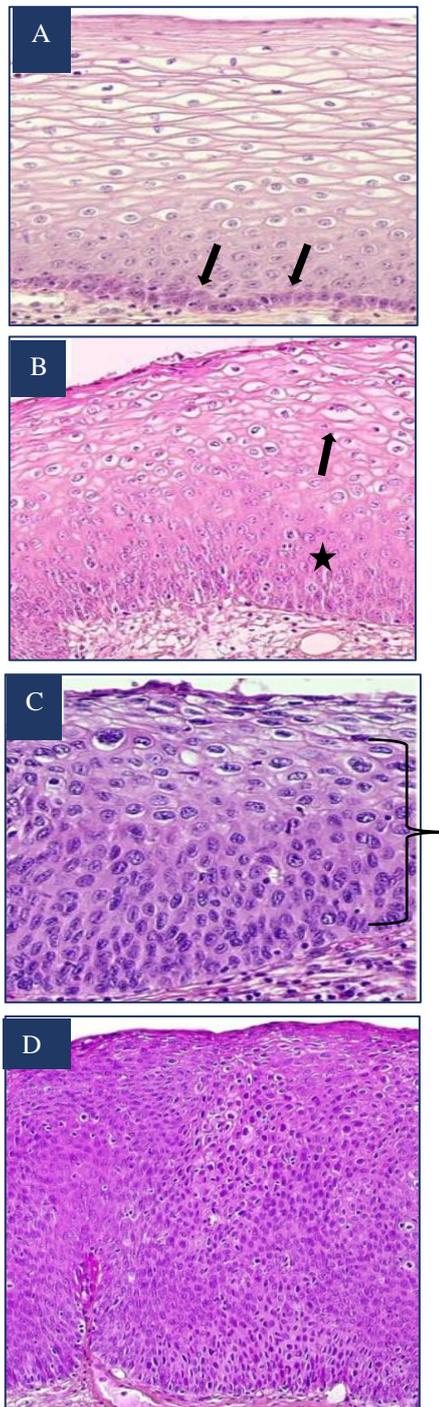
Legenda: Escala das diferenciações epiteliais de acordo com o agravamento da lesão. É possível observar que quanto maior for grau da lesão, menor a diferenciação celular. O terço inferior da imagem mostra a presença de lesões invasivas que rompem a membrana e ascendem em direção ao estroma que será comentado posteriormente no capítulo. **Fonte:** adaptado de Lima *et al.*, 2012.

Nas lâminas histológicas representadas a seguir (**Figura 11.2**), é possível observar as características morfológicas dessas neoplasias, comparando-as com condições normais (**Figura 11.2-A**). Em estágios iniciais (NIC I), causados por subtipos tanto de alto, quanto de baixo grau (**Figura 11.2-B**), o epitélio de origem apresenta aumento da espessura de camadas basal e para-basal. As células indiferenciadas são limitadas a camada mais profunda do epitélio (LIMA *et al.*, 2012).

Já em estágios como o NIC II (**Figura 11.2-C**), as células atípicas mitóticas são observadas em toda a metade inferior do epitélio, enquanto o terço superior mostra determinada diferenciação e maturação.

Nas lesões de NIC III (**Figura 11.2-D**), as células imaturas encontram-se distribuídas ao longo de toda a extensão do epitélio, com anomalias nucleares em toda a sua extensão (SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2003).

Figura 11.2 Lâminas histológicas das lesões intraepiteliais do colo uterino, caracterizando NIC I, II e III, respectivamente.



Legenda: **Figura A** – Epitélio escamoso normal: na figura é possível observar a camada de células basal mais profunda com células pequenas e arredondada (seta), não apresentando alterações celulares. **Figura B** - NIC I (Lesão de baixo grau): epitélio escamoso com preservação de maturação, atípicas celulares presentes no terço inferior (estrela), apresenta proliferação de células imaturas, além de coilocitos na camada superior (seta). **Figura C** - NIC II (Lesão de alto grau): Células imaturas atípicas presentes em 2 terços da extensão do tecido (colchete). **Figura D** - NIC III (Lesão de alto grau): As

atípicas celulares são mais acentuadas, apresentando uma desorganização do epitélio com células imaturas presentes ao longo de quase toda a extensão. **Fonte:** adaptado de IARC, 2004

Classificação de Bethesda

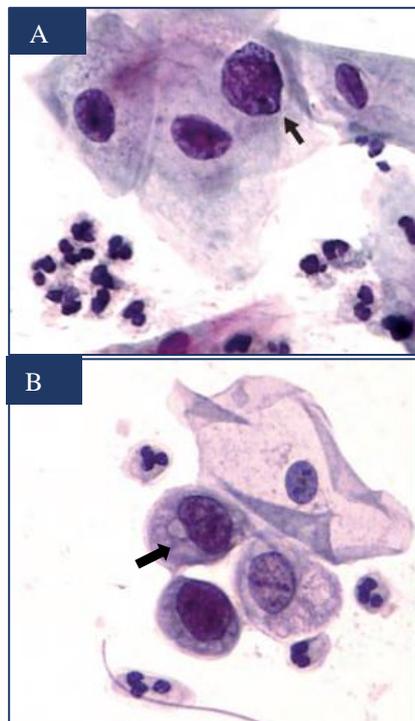
Em função de algumas divergências no diagnóstico citopatológico e os achados histológicos, criou-se o sistema de Bethesda, que possuía como objetivo propor descrições dos exames de Papanicolaou de modo mais claro, possibilitando uma melhor interpretação dos achados, tanto em relação a morfologia, quanto as características da amostra, sugerindo as lesões intraepiteliais um processo descontínuo, categorizando-as entre de baixo e alto grau, além de carcinoma escamoso invasor (BRASIL, 2016).

As lesões intraepiteliais de baixo grau - LIBG: (LSIL- do inglês - *Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions*) (**Figura 11.3-A**), associado ao NIC I, acometem células maduras do tipo superficiais e intermediárias, com citoplasma abundante, e apresenta leves irregularidades da distribuição da cromatina ou forma nuclear e hiper cromasia nuclear leve, com tamanho do núcleo 2 a 3 vezes maiores do que aqueles de células normais. As células podem se apresentar dispostas em grupamentos ou isoladas (LIMA *et al.*, 2012).

As lesões intraepiteliais de alto grau - LIAG: (HSIL - do inglês- *High-grade Squamous Intraepithelial Lesions*) (**Figura 11.3-B**), podem ser diferenciadas por meio da histologia, como NIC II ou NIC III. As características em comum que essas lesões de alto grau possuem estão relacionadas a presença de atípicas em células imaturas, de formato redondas ou ovais. As células apresentam grande aumento do volume nuclear, com elevada relação núcleo/citoplasmática e com irregularidades das bordas nucleares, além de cromatina com grânulos grosseiros, de modo que as caracte-

rísticas se acentuam com a gravidade das lesões (LIMA *et al.*, 2012).

Figura 11.3 Imagem da microscopia feita a partir do esfregaço Cervicovaginal, Papanicolau. Demonstração de lesões de baixo grau (LSIL) e alto grau (HSIL).



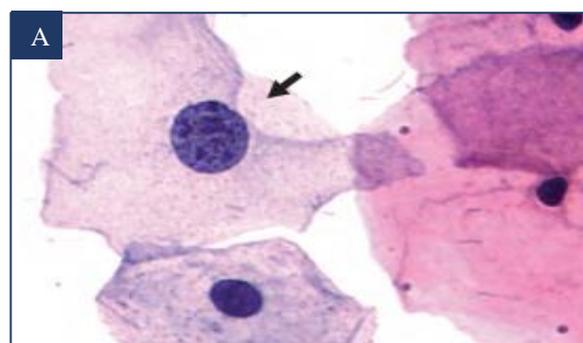
Legenda: **Figura A** – LIBG: Células escamosas intermediárias com citoplasma abundante, apresentando hiperchromasia com núcleo as vezes irregular (seta) e bordas citoplasmáticas bem definidas. **Figura B** – LIAG: Células escamosas com lesão de alto grau, apresentando atípias em células imaturas com elevada relação núcleo-citoplasma e cromatina granular. **Fonte:** adaptado de (Lima *et al.*, 2012).

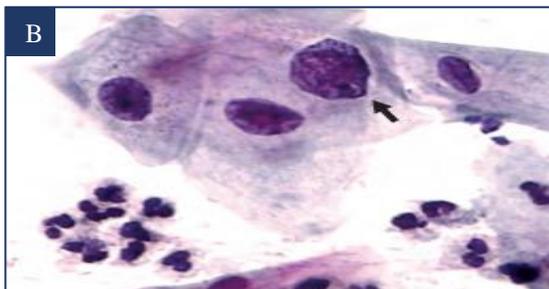
Destaca-se que, com o surgimento da nomenclatura de Bethesda, foi adicionada uma categoria de atipia denominada ASCUS, do inglês *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*, que se refere a anomalias celulares de caráter indeterminado, não sendo suficientes para caracterização da lesão de fato (ROSENDO *et al.*, 2018). Essas lesões são identificadas pela presença de diferenciação escamosa, aumento discreto da relação núcleo/citoplasma e com hiperchromasia nuclear mínima, podendo apresentar multinucleação e/ou agrupamento de cromatina (LOPES & SOLOMON, 2014; NAYAR, 2005).

Posteriormente, em 2001, com a atualização da nomenclatura de Bethesda o termo ASC foi subdividido em 2 subcategorias com o intuito de melhorar a especificidade dessa classificação. (CYNTRYN, 2008). Assim, surgiram os termos ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) e ASC-H (células escamosas atípicas de significado determinado, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau) (ROSENDO *et al.*, 2018). Essa subclassificação estava relacionada ao tipo celular comprometido, podendo ser células escamosas maduras ou imaturas. As lesões ASC-US possuem maior incidência e caracteriza-se como uma alteração sugestiva de uma lesão de baixo grau, enquanto as ASC-H possuem menor incidência, sendo sugestivas de lesões de alto grau (LIMA *et al.*, 2012). Nesses casos as células atípicas são qualitativamente ou quantitativamente insuficientes para definir uma lesão específica.

Na categoria ASC-US as células apresentam ansiocariose, com um aumento do núcleo de 2,5 a 3 vezes maior que o de uma célula intermediária normal, além de uma leve hiperchromasia nuclear, pois no caso de lesões ASC-US (**Figura 11.4-A**) as irregularidades da forma do núcleo e da distribuição da cromatina são mais leves quando comparadas a LIBG (**Figura 4-B**) (LIMA *et al.*, 2012).

Figura 11.4 Microscopia do esfregaço Cervicovaginal, Papanicolau. Comparação entre ASC-US e NIC 1.

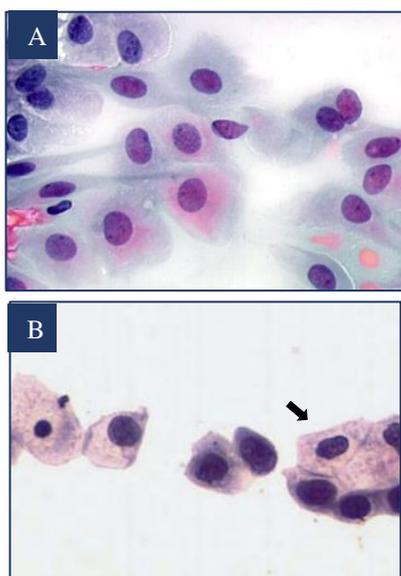




Legenda: Figura A - ASC-US: Célula intermediária com aumento nuclear (aproximadamente 2,5 vezes o tamanho do núcleo de uma célula intermediária normal). **Figura B** - LIBG: Conjunto de células escamosas intermediárias, com citoplasma abundante e bordas citoplasmáticas bem definidas. Os núcleos são volumosos, às vezes irregulares (seta), e exibem hiperchromasia. **Fonte:** adaptado de (Lima *et al.*, 2012).

Já na categoria ASC-H (**Figura 11.5-A**) as alterações são sugestivas, mas não conclusivas, para lesão de alto grau. Podem acometer células metaplásicas imaturas, além de células basais e parabasais. As principais características morfológicas são: presença de células isoladas ou em pequenos agrupamentos, possuindo um aumento do núcleo de 1,5 a 2 vezes maiores que as células metaplásicas normais, o que a difere da ASC-US.

Figura 11.5 Imagem da microscopia feita a partir do esfregaço Cervicovaginal, Papanicolaou. Demonstração de células parabasais normais e com lesões ASC-H.



Legenda: Figura A – Células normais: Células imaturas com núcleos normais, ausência de ASC-H. **Figura B** – ASC-H: Células metaplásicas imaturas com aumento do

tamanho do núcleo, hiperchromasia e variações no tamanho das células (ansiocariose), as bordas nucleares são relativamente lisas e a cromatina delicada, sendo melhor enquadrado em um caso de ASC-H. **Fonte:** adaptado de (Lima *et al.*, 2012; IARC, 2004).

Como citado anteriormente, ainda que a citologia seja essencial no processo de caracterização morfológica celular, o diagnóstico histológico torna-se crucial na caracterização dessas lesões, não somente para as neoplasias, mas também para as atipias celulares precursoras, estabelecendo uma relação de complementariedade com a citologia (CY-TRYN, 2008).

Lesões Invasoras

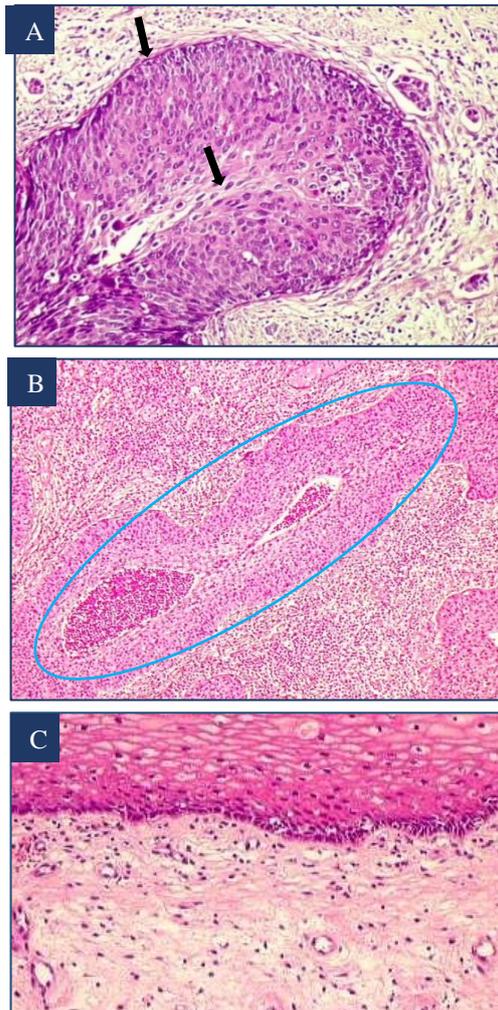
O Carcinoma Cervical Escamoso (CCE) caracteriza-se como o estágio mais avançado da progressão dessas lesões cervicais, as células perdem por completo controle do ciclo celular, promovendo um crescimento desordenado do tecido epitelial de revestimento que invade o tecido adjacente. O carcinoma invasor do colo uterino mais frequente é o carcinoma epidermoide, que acomete o epitélio escamoso, causado por infecções persistentes pelo HPV, atrelados aos fatores de risco comentados anteriormente (LIMA *et al.*, 2012).

O CCE na maioria das vezes é uma doença silenciosa, e quando começa a provocar sintomas clínicos já se encontra em estágios mais avançados. Os principais sinais clínicos são: dor no baixo ventre, quadros de sangramento vaginal intermitente ou após relação sexual, além de secreção vaginal anormal (KOSS & GOMPEL, 2006).

Histologicamente, em estágios mais precoces, o CCE é classificado como micro invasivo (**Figura 11.6-A**), pois, nesse caso, a profundidade da invasão ainda não é grande (até 5mm), sendo possível observar pequenos aglomerados de células epiteliais malignas no estroma subja-cente (SELLORS &

SANKARANA-RAYANAN, 2003). Em fases mais avançadas, é possível observar (**Figura 11.6-B**) a profundidade ainda maior das lesões no estroma tecidual, o que não ocorre em condições normais (**Figura 11.6-C**).

Figura 11.6 Lâminas histológicas do Ectocérvice normal, Carcinoma Escamoso micro invasor e invasor.



Legenda: **Figura A** - Carcinoma escamoso microinvasor com invasão com no máximo 3mm de profundidade e propagação máxima de 7mm horizontal. É possível observar agrupamento de células neoplásicas que romperam a membrana basal e infiltraram-se para o estroma (seta) **Figura B** – Carcinoma invasor com grande massa de tecido tumoral (círculo azul) invadindo o estroma adjacente. **Figura C** – Ectocérvice normal. É possível observar o tecido conjuntivo adjacente saudável, sem a presença de invasões de células neoplásicas. **Fonte:** adaptado de (IARC, 2004 & UNICAMP, 2021).

Já através da Citopatologia (**Figura 11.7-A**) é possível observar as alterações celulares que

levam ao diagnóstico do CCE. As principais modificações morfológicas são compostas por: alterações acentuadas na cromatina, tornando-se mais visíveis, núcleo com tamanho e forma variada, além da diátese tumoral, representado por células escamosas associadas a células inflamatórias, com processos de necróticos, material proteico e sangue (LIMA *et al.*, 2012).

Figura 11.7 Lâminas histológicas do Carcinoma Escamoso micro invasor e invasor

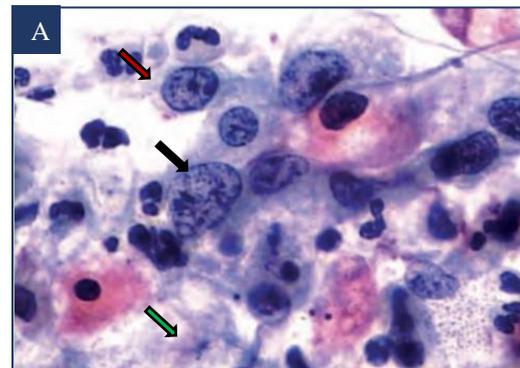


Figura A – Carcinoma escamoso não queratinizante de grandes células. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou. Agrupamento frouxo, desorganizado de células grandes com citoplasma abundante, algumas queratinizadas, com núcleos volumosos com cromatina grosseira (seta preta) de distribuição irregular e nucléolos (seta vermelha). Há material granular “de fundo” (seta verde) correspondendo à restos de necrose tecidual. **Fonte:** adaptado de (Lima *et al.*, 2012).

Rastreio e Diagnóstico

A identificação de lesões pré-invasivas é crucial na prevenção do CCE. O exame de rastreio Papanicolaou apresenta-se como grande aliado nesse processo de detecção precoce das lesões. Segundo as diretrizes do Ministério da saúde, esse exame deve ser feito periodicamente por mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos que possuem atividade sexual, com o intuito de identificar atipias celulares, inclusive em populações assintomáticas, proporcionando um tratamento precoce (BRASIL, 2016).

O exame de Papanicolaou, realizado por meio do esfregaço cervicovaginal, permite a visualização de possíveis alterações nas células do tecido de revestimento do colo uterino.

Entretanto, é importante ressaltar que o exame morfológico realizado através do esfregaço cérvico vaginal é uma técnica de rastreamento e, para o diagnóstico final é necessário a realização de exames como o colposcópico e o histológico, que assegurem uma melhor caracterização das lesões.

A Colposcopia é um método baseado na visualização direta do colo uterino que é corado com produtos químicos, como o lugol (teste de Schiller) que permite a melhor visualização das possíveis lesões, com o suporte de uma lente de aumento (RUSSO, 2008). Entretanto, alterações visualizáveis por meio da colposcopia não significam necessariamente a presença de lesões neoplásicas, então nesse caso recomenda-se, ainda, a realização da Biópsia com o intuito de visualizar melhor o tecido lesado e entender os possíveis processos patológicos ocorrentes no tecido, bem como a gravidade da lesão e a presença/ausência de câncer benigno ou maligno (BRASIL, 2013).

Dentre os exames moleculares comumente utilizados encontra-se a Captura-híbrida (CH) e

a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A captura híbrida assegura a detecção do HPV de baixo risco (Grupo A) ou de alto risco (Grupo B), importante na tipagem do vírus. Já a PCR e suas variações proporcionam a detecção do HPV, mas também a identificação do subtipo do HPV de alto ou de baixo risco, além da identificação da carga viral (SILVA, *et al.*, 2015).

Dessa forma enquanto o diagnóstico citológico apresenta-se como uma ferramenta de visualização inicial das alterações celulares morfológicas na fase de rastreio, a colposcopia assegura a análise macroscópica do colo uterino. Mas somente a histologia representa o diagnóstico final das lesões (BRASIL, 2013). Os exames moleculares são importantes na confirmação da presença do vírus e da carga viral, bem como a sua tipagem, sendo crucial para uma melhor conduta clínica (PRA *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, M.C.D. Frequência de lesões precursoras do câncer de colo uterino na rede pública do Vale do Ribeira. São Paulo: Insrituto Adolfo Lutz; 2020.
- BERNARD, H.U. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *Journal of clinical virology*, v.32, p.1, 2005.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico. Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_18.pdf>. Acesso em: 15 de fev. 2022.
- BRASIL. Cadernos de Atenção Básica, Controle dos Cânceres do Colo do Útero e da MAMA. Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controle_canceres_colo_uterio_2013.pdf>. Acesso em: 05 de Jan. 2022.
- BRASIL. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Ministério da Saúde | INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf>. Acesso em: 03 de Jan. 2022.
- BRASIL. Estimativa 2020, Incidência de Câncer no Brasil. Ministério da Saúde | INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 03 de Jan. 2022.
- BRUNI, L. *et al.* ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World, p. 1. 2014.
- CAVALCANTE, G.H.O. & OLIVEIRA, G.J.R. Avaliação do seguimento de lesões precursoras de câncer do colo do útero—uma revisão bibliográfica. *Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza*, v.5, p.15, 2021.
- CYTRYN, A. Risco de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau e câncer cervical nas pacientes com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau [tese]. Rio de Janeiro: Fiocruz 2008.
- DURZYNSKA, J. *et al.* E. Human papillomaviruses in epigenetic regulations. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, v. 772, p. 36, 2017.
- IARC. Histopatologia e citopatologia do colo uterino - atlas digital, 2004. Disponível em: <<https://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=4/>>. Acesso em: 03 mar. 2022.
- KOSS, L.G & GOMPEL, C. Introdução à Citopatologia Ginecológica com correlações Histológicas e Clínicas. In: Lesões Escamosas (Epidermóides) Pré-cancerosas do Colo Uterino. Editor: ROCA. São Paulo, p.79, 2006.
- LOPES, L.V.D.A. Análise da expressão das proteínas MCM7 e L1 do HPV como biomarcadores de diagnóstico de ASC-US e lesões escamosas intraepiteliais cervicais por meio de técnica de citologia em meio líquido [Tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2014.
- LIMA, D.N.D.O. Atlas de Citopatologia Ginecológica. Ministério da Saúde; CEPESC. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_citopatologia_ginecologica.pdf>. Acesso em: 08 mar. 2022.
- MIRANDA, W. *et al.* Atualização da Nomenclatura Brasileira Para Laudos Citopatológicos do Colo Uterino e Áreas Ano-genitais. Sociedade Brasileira de Citopatologia. 2020. Disponível em: <https://colposcopia.org.br/wp-content/uploads/2020/08/E-BOOK-SOCIEDADE-BRASILEIRA-DE-CITOPATOLOGIA_SBC-1-1.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2022.
- PRA, S.D.D. *et al.* Métodos biomoleculares em caso de lesão intraepitelial cervical de alto grau. *Rev. bras. anal. clin*, p. 9, 2021.
- ROTELI-MARTINS, C.M. *et al.* Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 29, p. 580, 2007.
- ROSENDO, D.A. *et al.* Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US): seguimento de exames analisados no Instituto Adolfo Lutz. *RBAC*, v. 50, p. 265, 2018.
- RUSO, E. Desempenho diagnóstico do teste de schiller no programa de prevenção e detecção precoce do câncer de colo uterino em São José-SC [Tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2008.
- SILVA, E.R. *et al.* Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase. *Femina*, v. 43, p. 181, 2015.

SILVA, G.A.E. *et al.* Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. *Revista de Saúde Pública*, v. 45, p. 1009, 2011.

SELLORS, J.W. & SANKARANARAYANAN, R. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes, 2003. Disponível em:

<<https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=2/>>. Acesso em: 10 fev. 2022.

SEPÚLVEDA, P. *et al.* Câncer de cuello uterino: sobrevida a 3 y 5 años en Hospital San José. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, v. 73, p. 151, 2008.

UNICAMP. Anatomia Patológica Especial – Patologia Ginecológica, Lâminas, 2021. Disponível em: <<https://anatpat.unicamp.br/lamgin.html/>>. Acesso em: 10 fev. 2022.

WHO. Cervical cancer. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer/>>. Acesso em: Acesso em: 10 fev. 2022.



Capítulo 12

ENDOMETRIOSE: ASPECTOS CLÍNICOS E SOCIAIS

ANA CLARA GALVÃO CAVALIERI¹
ARÍCIA DUTRA CARDOSO¹
IASMIN NAVES VILELA¹
MARIANE PAIVA DE VASCONCELLOS DE OLIVEIRA¹

¹*Discente – Medicina na Universidade do Vale do Sapucaí.*

Palavras-chave: Endometriose; Saúde da Mulher; Diagnóstico; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma afecção ginecológica crônica, estrogênio-dependente e benigna que gera grande desgaste na qualidade de vida de suas portadoras. Seja decorrente da sintomatologia frequente, apesar de não ser patognomônica, como a dismenorreia, infertilidade, dor pélvica, dispareunia, alterações urinárias e intestinais, ou também devido ao desconforto psíquico, conjugal e social gerado pela moléstia. Tal doença é definida como a presença de tecido semelhante à glândula e/ou estroma endometrial fora da cavidade uterina, mais prevalentemente encontrado na pelve, que resulta no quadro de inflamação crônica (OLIVEIRA *et al.*, 2019; PODGAEC *et al.*, 2018).

A classificação da doença mais utilizada atualmente a divide em 3 fenótipos típicos: lesões peritoneais superficiais (SUP); a ovariana, caracterizada por presença de implantes superficiais no ovário ou cistos (endometriomas OMA); e a endometriose profunda, que é delimitada como a existência de lesões penetrantes no espaço retroperitoneal ou em paredes de órgãos pélvicos, com a profundidade mínima de 5 mm (DIE). Outra classificação também muito utilizada foi criada pela American Society for Reproductive Medicine (ASRM), a qual estadia os quadros em 4 estágios, a partir da localização, dimensão, profundidade e a gravidade das aderências das lesões apresentadas (PODGAEC *et al.*, 2018; MORETTO *et al.*, 2021).

- Estágio 1 (doença mínima): implantes isolados e sem aderências significativas
- Estágio 2 (doença leve): implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas
- Estágio 3 (doença moderada): múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes

- Estágio 4 (doença grave): múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas, aderências densas e firmes.

Este distúrbio foi notificado pela primeira vez por Carl Von Rokitansky, em 1860, na Alemanha, que, através da análise de tecidos de necropsia, notou a presença de tecido semelhante ao do endométrio fora de sua cavidade habitual. Atualmente, tal quadro é denominado como a doença da mulher moderna, uma vez que características pertinentes a essa “nova geração” se enquadram como perfis frequentes associados moléstia, como: menarca precoce, gestações tardias e uma grande diferença de tempo entre a menarca e primeira gestação (CONCEIÇÃO *et al.*, 2019).

Os dados epidemiológicos referentes à moléstia são imprecisos, uma vez que para seu diagnóstico definitivo é necessária a realização de um procedimento cirúrgico, o que limita o acesso a confirmação da doença a uma importante parcela de mulheres (MORETTO *et al.*, 2021). Junto a isso, como a gravidade do quadro não corresponde a sua apresentação sintomática, quadros em estágios iniciais ou em mulheres assintomáticas e oligossintomáticas podem ser subdiagnosticadas. Contudo, a partir de dados e projeções estima-se que até 50% das mulheres com quadro de infertilidade, 50% a 60% das adolescentes e adultas com dores pélvicas e de 6% a 10% das mulheres em menacme são portadoras (SILVA *et al.*, 2021).

É de conhecimento que a endometriose se trata de uma doença de caráter multifatorial, tendo sua etiologia não muito bem definida até o momento. Fatores genéticos, imunológicos, ambientais e a disfunção endometrial são apontados como importantes na gênese da doença. No entanto, a teoria mais aceita atualmente é a do fluxo retrógrado, proposta em 1927 por Sampson (CARDOSO *et al.*, 2020). Porém, cerca de 9 a cada 10 mulheres com tubas ute-

rinas p rvias apresentam menstrua o retrograda, entretanto somente 10% dessas apresentam endometriose, ou seja, as estatísticas v o de encontro   teoria mais difundida (SILVA *et al.*, 2021).

Devido a alta prevalência, de até 10% das mulheres em idade reprodutiva, o que representaria aproximadamente 190 milhões de mulheres no mundo em 2017, e a um grande desconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos relacionados a endometriose, diversos estudos vem sendo realizados nos últimos 30 anos, a fim de desvendar os mecanismos relacionados a esta doença e para cria o de novas terapias as pacientes acometidas (MORETTO *et al.*, 2021).

Etiopatogenia

A etiopatogenia da endometriose ainda não   completamente conhecida, mas existem teorias que tentam esclarecer o mecanismo por trás da ocorrência da doença. As principais hipóteses consideradas para explicar a origem do tecido endometrial fora da cavidade uterina em pacientes com endometriose são: menstrua o retrógrada, metaplasia de celoma, propaga o metastática por meio da linfa ou sangue e sangramento uterino neonatal (ARAUJO *et al.*, 2020; ZONDERVAN *et al.*, 2018).

A teoria da menstrua o retrógrada   a mais aceita atualmente. Proposta por Sampson em 1927, ela sugere que fragmentos de tecido endometrial chegam   cavidade peritoneal devido a sua expulsão retrógrada pelas tubas uterinas, de forma que ocorra adesão e implanta o desses ao tecido peritoneal (ARAUJO *et al.*, 2020; ZONDERVAN KT *et al.*, 2018). A implanta o dos fragmentos de endotélio seria possível graças a um ambiente hormonal favorável desses locais, associado   incapacidade do sistema imunológico de eliminar tais células endometriais (ARAUJO *et al.*, 2020).

Uma evidência usada para apoiar a teoria da menstrua o retrógrada   o fato de mulheres com fluxo menstrual exacerbado, ciclo menstrual de curta dura o ou malforma es uterinas tenham uma maior probabilidade de desenvolver a doença quando comparadas com outras mulheres, sendo, dessa forma, consideradas como grupo de risco. No entanto, essa teoria sozinha não   capaz de explicar todas as ocorrências da endometriose. Outros fatores, como herança genética, fatores imunológicos, resposta inflamatória exagerada, condi es hormonais e ambiente metabólico favorável, influenciam no aparecimento da doença (ARAUJO *et al.*, 2020; ZONDERVAN *et al.*, 2018).

Epidemiologia

A endometriose possui alta incidência no Brasil, principalmente nos estados do sudeste (SALOME *et al.*, 2020). Estima-se que sete milhões de brasileiras possuem endometriose. No entanto, acredita-se que os dados epidemiológicos informados ainda são inconclusivos, o que deve-se a dificuldade de acesso ao diagnóstico definitivo, cirúrgico, e   banaliza o dos sintomas femininos pela sociedade, bem como pelos profissionais de saúde (LUBIANCA, 2021; SILVA, *et al.*, 2021; DURON GONZALEZ *et al.*, 1997). A maioria das estimativas de prevalência são feitas com base em pacientes diagnosticadas definitivamente, sendo assim as estatísticas são enviesadas e seletivas (ESKENAZI *et al.*, 1997).

Em decorrência desse aspecto, o conhecimento sobre manifesta es, fatores de risco e sobre a própria distribui o populacional   restrito aos dados de endometriose em mulheres diagnosticadas, sendo as características dos casos não diagnosticados desconhecidas. A compreensão atual da epidemiologia acerca da endometriose   enviesada pelas condi es de acesso   saúde e   possibilidade de realizar o

diagnóstico (CARDOSO *et al.*, 2021; LUBIANCA, 2021; NACUL *et al.*, 2010).

Apesar de haver diferentes dados entre os estudos, existe grande prevalência da endometriose em mulheres na idade reprodutiva (SALOME *et al.*, 2020). Em relação a etnia, há maior prevalência entre as mulheres brancas (ESKENAZI *et al.*, 1997; SALOME *et al.*, 2020).

Quadro Clínico

A endometriose pode se mostrar assintomática em 2% a 22% das mulheres, mas, na maioria dos casos, os principais sintomas associados são (PODGAEC *et al.*, 2018; SILVA, *et al.*, 2021)

- Dismenorreia
- Dor pélvica crônica ou dor acíclica;
- Dispareunia de profundidade
- Alterações intestinais cíclicas (distensão abdominal, sangramento nas fezes constipação, disquezia e dor anal no período menstrual)
- Alterações urinárias cíclicas (disúria, hematuria, polaciúria e urgência miccional no período menstrual)
- Infertilidade.

É importante que seja realizado uma completa identificação do histórico de sintomas sugestivos de endometriose, a fim de determinar um grupo de risco para o diagnóstico e assim, encaminhar para uma pesquisa detalhada (SILVA *et al.*, 2021).

O exame físico é fundamental na suspeita clínica da endometriose (PODGAEC *et al.*, 2018). O exame ginecológico pode ser normal, mas a presença de dor à mobilização uterina, retroversão uterina ou aumento do volume ovariano é sugestiva de endometriose, embora não seja específica (NACUL *et al.*, 2010). Outros achados, como nódulos ou rugosidades enegrecidas em fundo de saco posterior ao exame especular sugerem a doença, principalmente a

endometriose profunda (PODGAEC *et al.*, 2018; NACUL *et al.*, 2010). Ao toque, o útero com pouca mobilidade sugere aderências pélvicas. Nódulos geralmente dolorosos também em fundo de saco posterior podem estar associados a lesões retrocervicais, nos ligamentos uterossacos, no fundo de saco vaginal posterior ou intestinais. Anexos fixos e dolorosos, assim como a presença de massas anexiais, podem estar relacionados a endometriomas ovarianos (PODGAEC *et al.*, 2018).

Diagnóstico

O diagnóstico de endometriose é atingido tardiamente, em média, na 4ª década de vida de suas portadoras, fato que pode ser correlacionado a diversos fatores, desde a carência de uma sintomatologia patognomônica, até o fato de que muitos quadros relatados são, frequentemente, similares ao de diversas afecções ginecológicas. Isso acarreta um obscurantismo que pode chegar a 12 anos em casos de sintomatologia de dor pélvica (CONCEIÇÃO *et al.*, 2019). Além disso, é possível que esse atraso diagnóstico se estenda à dificuldade dos profissionais de saúde em realizar um diagnóstico diferencial, obstáculo correlaciona-se com a frequente queixa das pacientes referente a desvalorização e naturalização da algia feminina (SILVA *et al.*, 2021).

A suspeita diagnóstica se inicia através coleta de uma anamnese e história clínica associada ao exame físico minucioso, mas para a confirmação do quadro é necessária a utilização de ferramentas diagnósticas adicionais. Exames complementares como a ultrassonografia transvaginal (USTV), ressonância magnética (RM) e uso de biomarcadores são amplamente utilizadas. Contudo, de acordo com a *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), o padrão-ouro para dia-

gnóstico de endometriose é a laparoscopia com inspeção direta da cavidade e visualização dos implantes. A realização de biópsia, por sua vez, é considerada controversa, uma vez que há alta correlação entre achados laparoscópicos e histológicos (97%-99%) (FEBRASGO, 2021; MORETTO *et al.*, 2021).

A partir disso foi estabelecido um Protocolo, em que é definido como procedimento a realização de uma laparoscopia com inspeção direta da cavidade para se alcançar a confirmação diagnóstica. Segundo a portaria N° 879 do Ministério da Saúde foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão a este Protocolo. Pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo serão incluídas neste protocolo (BRASIL. Portaria n° 879, de 12 de julho de 2016)

- dor pélvica como manifestação clínica a ser tratada;
- comprovação diagnóstica de endometriose por laparoscopia ou lápa-rotomia com laudo descritivo seguindo a classificação revisada da ASRM ou com resultado anatomopatológico de biópsia peritoneal;

Para tratamento com danazol ou análogos do GnRH, também é necessário apresentar: tratamento prévio por 6 meses com contraceptivos orais ou progestágenos sem resposta ao tratamento ou com recidiva de sintomatologia de dor relacionada à endometriose após o tratamento com contraceptivos orais ou progestágenos.

Em relação aos critérios de exclusão do protocolo, as pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo serão excluídas deste protocolo:

Para tratamento com Danazol:

- gestação (possibilidade de efeitos androgênicos no feto de sexo feminino);
- lactação;

- sangramento genital de origem desconhecida;
- disfunção hepática, renal ou cardíaca grave;
- doença tromboembólica ativa ou histórico de trombose;

- hipersensibilidade ao fármaco.

Para tratamento com análogos do GnRH:

- gestação;
- lactação;
- sangramento genital de origem desconhecida;
- hipersensibilidade ao fármaco.

O diagnóstico cirúrgico é potencialmente mais danoso à paciente, visto que possíveis intercorrências como hemorragia, infecções e danos ao próprio órgão podem ocorrer. Junto a isso, somente 1/3 das mulheres submetidas ao procedimento são propriamente diagnosticadas com endometriose. Frente a máxima supracitada os meios não invasivos ganham notória importância na trajetória diagnóstica desta moléstia (SILVA *et al.*, 2021).

Meios não/minimamente invasivos:

- Ultrassonografia transvaginal:

A ultrassonografia, embora não seja considerada o método mais eficiente para o diagnóstico de endometriose, apresenta relevância, uma vez que, além de ser não invasivo, possui caráter acessível devido a seu baixo custo e, também, possibilita um planejamento caso necessária a realização de um procedimento cirúrgico (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Por conseguinte, atualmente, o USTV com o preparo intestinal é estabelecido como primeiro método diagnóstico. Além de possuir os benefícios já citados, apresenta uma melhor tolerância e acurácia comparada ao US transretal e também demonstra um desempenho superior comparado a RM em caso de implantes profundos, de

lesões ovarianas e vesicais (SOARES & COSTA, 2018).

A fim de se estabelecer um procedimento sistematizado para o diagnóstico ultrassonográfico de endometriose, em 2016 foi estabelecido por especialistas o International Deep Endometriosis Analysis (IDEA). Esse protocolo presa por especificar os locais a serem investigados, sendo estes estabelecidos através dos níveis de prevalência de lesões, e por fim determina que em caso de algum achado deve-se detalhar a localização e suas características (SILVA *et al.*, 2021).

O IDEA preconiza a realização do exame a partir de 4 etapas:

- Avaliação de útero e anexos: como habitualmente é realizada, verificando-se a mobilidade uterina em relação às estruturas adjacentes;

- Avaliação de soft markers: avaliação de regiões com alteração na consistência da estrutura avaliada e verificação da mobilidade ovariana;

- Avaliação do comprometimento do fundo de saco de Douglas: com a utilização do sinal do deslizamento em tempo real;

- Avaliação de compartimentos anterior e posterior: a fim de identificar lesões em região vesical e vias urinárias e alças intestinais.

- Ressonância magnética:

A RM trata-se de um método de relevância no diagnóstico de endometriose, seja por ser um meio não invasivo, ou pelo fato de não utilizar radiação ionizante ou contraste iodado. Tal exame radiológico permite a identificação, com alta acurácia, de lesões em sítios em que nem mesmo laparoscópios possuem acesso ou em que imagens ultrassonográficas são inferiores, logo trata-se de um método de notória importância, especialmente em casos de endometriose profunda. Na atualidade, mesmo com

os benefícios apresentados, esse exame é utilizado de maneira complementar, aplicando-se em casos de planejamento cirúrgico em que a USTV não foi completamente conclusiva ou em quadros de maior complexidade (SILVA & PICKA, 2018; SILVA *et al.*, 2021).

Em 2017, assim como foi feito o protocolo IDEA para a ultrassonografia, também foi elaborado pela European Society of Urogenital Radiology (ESUR) uma padronização do uso da RM em endometriose, mas mantendo-se a preferência do USTV em um primeiro momento. Nesta padronização, foi proposto que a RM seja utilizada em casos de resultados ultrassonográficos negativos em que há a apresentação típica da doença ou também em presença de múltiplos sítios de lesões ou lesões em andar superior do abdome (SILVA *et al.*, 2021).

- Biomarcador:

Alterações laboratoriais podem ser utilizadas para fins diagnósticos, sendo o marcador CA-125 o de maior relevância. Trata-se de uma glicoproteína de origem epitelial, que possui grande sensibilidade de inclusão quando há a suspeita de endometriose, mas como outros fatores podem elevá-la, não é suficiente para definir o diagnóstico isoladamente. Junto a isso, o biomarcador mostrou baixa sensibilidade, com valores de 24% a 94%, na concentração de corte de 35 U/mL, e, ocasionalmente, não houve diferença estatística entre os níveis séricos de pacientes acometidas e não acometidas (BORGES, 2018; MENDOÇA *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2021).

Tratamento

É importante que o tratamento da endometriose seja feito de forma particularizada de acordo com cada paciente, levando-se em conta as individualidades da doença e os possíveis sintomas apresentados, como infertilidade, dor

pélvica crônica e dismenorrea. Também é necessário analisar o impacto da endometriose na qualidade de vida e saúde mental, com acompanhamento de uma equipe multidisciplinar focada no bem-estar da paciente.

O tratamento pode ser medicamentoso, cirúrgico, ou associando-se os dois métodos. A endometriose é responsiva às condições hormonais da gravidez e da menopausa, com esses dois estados sendo associados a diminuição dos sintomas e da dor pélvica (SILVA *et al.*, 2021). O tratamento medicamentoso produz uma “pseudogravidez” ou “pseudomenopausa” com o uso de análogos farmacológicos como as progestinas, contraceptivos orais combinados (COCs) e agonistas do GnRH (GnRHa) (COSTA *et al.*, 2018). Tais terapias desfavorecem a manutenção e desenvolvimento dos focos de endometriose.

As progestinas ou progestagênicos sintéticos são uma classe de medicamentos que causam atrofia endometrial por diminuição da síntese de receptores de estrogênio, levando a um estado de pseudogravidez. Alguns dos progestagênicos orais mais utilizados são o acetato de medroxiprogesterona (AMP) e a gestrinona; outros fármacos orais também podem ser administrados, como levonorgestrel e desogestrel. Porém, como os dados da literatura são controversos, ainda é necessário que mais estudos sejam publicados para definir a eficácia, vantagens e efeitos colaterais desses medicamentos (SILVA *et al.*, 2021).

Os COCs são amplamente utilizados como terapia de primeira escolha em diversos centros de tratamento por possuírem vantagens como fácil administração, possibilidade de uso pro-

longado e preço acessível. Apresentam resultados favoráveis em pacientes com sintomas leves e em pacientes com dismenorrea por levarem à amenorrea com o uso contínuo (COSTA *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2021).

Os GnRHa causam amenorrea e anovulação ao gerarem um feedback negativo na hipófise, e apresentam ótima resposta terapêutica no alívio dos sintomas e maior tempo de recidiva dos mesmos. Porém, devido à supressão do estrogênio endógeno, é comum a existência de efeitos adversos como ondas de calor e ressecamento vaginal, mais frequentes e presentes em 90% dos casos, além de cefaleia, tontura, irritabilidade, redução do volume mamário, edema, diminuição da libido, insônia e perda mineral óssea. Por isso, apesar de não haver um consenso sobre o período específico de uso dessa terapia, os GnRHa devem ser utilizados pelo menor tempo preciso (COSTA *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2021).

O tratamento cirúrgico tem como objetivo a ressecção dos implantes de endometriose nos órgãos atingidos e/ou peritônio, e pode ser associado ao tratamento hormonal antes ou após a cirurgia para que haja a diminuição das dimensões dos focos de endometriose. A abordagem cirúrgica pode ser conservadora, preservando a fertilidade da paciente; ou radical, realizando-se a histerectomia e a salpingooforectomia bilateral. A técnica mais utilizada atualmente é a laparoscopia devido às suas vantagens, como o menor tempo de recuperação e internação, diminuição da perda de sangue e desconforto pós-operatório, e incisões e cicatrizes menos visíveis (COSTA *et al.*, 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, F.W.C. & SCHIMIDT, D.B. Endometriose um problema de saúde pública: revisão de literatura. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 14, p. 24, 2020.
- BORGES, A.J.S. Aspectos atuais da endometriose (Trabalho de conclusão de Curso) – Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão; São Luís – MA, 2018.
- BRASIL. Portaria nº 879, de 12 de julho de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. Brasília DF., jul., 2016. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/sas>. Acesso em: 26 jan. 2021.
- CARDOSO, J.V. *et al.*, Perfil epidemiológico de mulheres com endometriose: um estudo descritivo retrospectivo. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 20, p. 1069, 2021.
- CONCEIÇÃO, H.N. *et al.* Endometriose: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 24, p. e472, 2019.
- COSTA, A. *et al.*, Tratamento da endometriose pélvica: uma revisão sistemática. *Revista Científica Fagoc Saúde*, v. 3, p. 38, 2018.
- DURON, R.G. & BOLANOS, P.M. Endometriosis. *Med. leg. Costa Rica [online]*, v.35, n.1, p.23, 2018.
- ESKENAZI, B. & WARNER, M.L. Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, v. 24, n. 2, p. 235, 1997.
- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Endometriose. São Paulo: FEBRASGO, 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 78/Comissão Nacional Especializada em Endometriose).2021.
- MENDONÇA, M.F.M. *et al.*, Endometriose: manifestações clínicas e diagnóstico – revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, p. 3584, 2021.
- MORETTO, E.E *et al.*, Endometriose. In: Lubianca JN, Capp E, editor. *Promoção e Proteção da Saúde da MULHER*. ATM 2023/2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia; p.53, 2021.
- NÁCUL, A.P. & SPRITZER, P.M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. *Revista Brasileira de ginecologia e obstetrícia*, v. 32, p. 298, 2010.
- OLIVEIRA *et al* Ultrassonografia transvaginal na endometriose profunda: ensaio iconográfico. *Radiologia Brasileira*, v. 52, p. 337, 2019.
- PODGAEC, S. *et al.*, São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO Ginecologia, no. 32/Comissão Nacional Especializada em Endometriose).2018.
- SALOMÉ, D.G.M. *et al.* Endometriose: epidemiologia nacional dos últimos 5 anos. *Revista de Saúde*, v. 11, n. 2, p. 39, 2020.
- SILVA, B.C. & PICKA, M.C.M. O diagnóstico de endometriose com o uso da ressonância magnética, 2018. [Apresentado na 7ª Jornada Científica e Tecnológica da Fatec Botucatu; 2018 Out 29 a Nov 01; Botucatu, SP].2018.
- SILVA, C.M. *et al.*, Experiências das mulheres quanto às suas trajetórias até o diagnóstico de endometriose. *Escola Anna Nery – Revista de Enfermagem*, v. 25, p. 1, 2021.
- SILVA, J.C.R. *et al.*, Endometriose – Aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento. *Femina*, v. 49, p. 134, 2021.
- SOARES, R.M. & COSTA, J.I.F. Achados ultrassonográficos da endometriose: principais apresentações e aspectos clínicos – ensaio iconográfico. *Rev Med UFC*, v. 58, p. 52, 2018.
- ZONDERVAN, K.T. *et al.*, Endometriosis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, artigo 9, 2018.



Capítulo 13

MIOMAS UTERINOS

RENATA GOMES REIS DE PAULA¹
ANA CAROLINA LOPES ARAÚJO¹
PATRÍCIA MORAIS DE ARAÚJO¹
LUIZ FILLIPE GODINHO PARAGUAY²

¹Discente - Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte.

²Discente - Medicina da Universidade José do Rosário Vellano.

Palavras-chave: *Mioma uterino; Leiomioma.*

INTRODUÇÃO

Os leiomiomas, miomas ou fibromas uterinos são tumores benignos, originados de células musculares lisas do miométrio envoltos por uma fina pseudocápsula de tecido areolar e fibras musculares comprimidas. De acordo com sua localização em relação ao miométrio, os leiomiomas podem ser classificados em corporais, em 98% dos casos, ou cervicais. Os corporais podem ser subdivididos em submucosos, que são subjacentes ao endométrio, podendo ser pediculados e exteriorizar-se pelo canal cervical, denominados leiomioma parido; intramurais, na espessura do miométrio e subserosos, na superfície externa do útero, recobertos pelo peritônio e podendo ou não ser pediculados (**Figura 13.1**).

Figura 13.1 Os tipos de miomas uterinos



Fonte: AVELINO, 2015

São os tumores pélvicos sólidos mais frequentemente detectados entre os 35 e 50 anos de idade. Os miomas podem ser sintomáticos em 20 a 50% dos casos, entre os sintomas inclui-se sangramento uterino anormal, anemia, massa e efeitos de pressão, bem como dor pélvica, infertilidade e aborto recorrente. Cli-

nicamente, os miomas são responsáveis por cerca de dois terços das indicações de histerectomias e estão associados a morbidade substancial e custos de saúde para mulheres em idade reprodutiva. Em 2011, a FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) criou uma classificação para padronizar investigações clínicas dos miomas uterinos.

O mioma uterino é também uma doença multifatorial que correlaciona múltiplos genes, hormônios, fatores de crescimento, citocinas e o ambiente. A prevalência dessa patologia em mulheres negras excede 80%, já em mulheres brancas alcança 70%. Apesar da alta prevalência, pouco se sabe sobre a patogênese desses tumores (FERNANDES *et al*, 2019).

O estrogênio é classicamente responsabilizado pelo crescimento do leiomioma, porém há evidências patológicas, clínicas e bioquímicas de que a progesterona tem fundamental papel na proliferação desse tumor. Enquanto o estradiol estimula a produção de componentes da matriz extracelular, como o colágeno, fibronectina e proteoglicanos, a progesterona aumenta a atividade mitótica, inibindo a apoptose.

O objetivo desta revisão é fornecer uma ampla abordagem sobre miomas uterinos, uma condição que acomete milhares de mulheres, ampliando o conhecimento acerca de sua epidemiologia, fisiopatologia, classificação clínica, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os miomas são uma causa comum de morbidade em mulheres. Ocorrem em cerca de 20% a 25% das mulheres em período reprodutivo, sendo três vezes mais comuns em mulheres de etnia africana. A incidência aumenta com a idade, com pico aos 40 anos e diminui após a menopausa (FERNANDES *et al*, 2019). A maioria apresenta-se de forma assintomática, são descobertos acidentalmente e não neces-

sitam de nenhuma intervenção. Por outro lado, quando sintomáticos estão relacionados ao número, ao volume e à localização. A maioria das mulheres com miomas sintomáticos está na terceira e na quarta décadas da vida.

Fatores reprodutivos e ambientais aumentam o risco de desenvolver miomas uterinos. A etnia negra é considerada fator predisponente com um risco relativo duas a nove vezes maior nas negras em relação às brancas, além de miomas mais numerosos com sintomas mais graves e que causam maior comprometimento das atividades diárias. Um estudo avaliou o crescimento de miomas em mulheres brancas e negras demonstrando que a taxa de crescimento em ambas até os 35 anos é semelhante. No entanto, após esse período, há um declínio significativo do crescimento entre as mulheres brancas, o que pode justificar os sintomas mais intensos entre as mulheres negras (PASSOS *et al*, 2017). O aumento da idade, com maior incidência entre 35 a 50 anos e regressão após a menopausa, seja natural ou por meio de tratamento, é um importante fator de risco. A menarca precoce, antes dos 11 anos, está associada ao aumento do risco devido ao maior tempo exposição aos hormônios esteróides sexuais. Os antecedentes familiares aumentam o risco em 2,2 vezes para mulheres com mãe e irmã com diagnóstico de mioma. Esse fator indica que existe uma predisposição genética para o desenvolvimento de miomas. A obesidade aumenta em 20%, a cada 10 kg de ganho ponderal, o risco de desenvolver mioma. Uma das justificativas deste risco é o aumento de estrona circulante, em decorrência de conversão periféricas de androstenediona pela aromatase do tecido adiposo. Outro fator de risco é a nuliparidade (FERNANDES *et al*, 2019).

A paridade é considerada um fator protetor com diminuição do risco de desenvolver mioma a cada gestação, reduzindo-se a 1/5 após cinco

gestações. A diminuição da prevalência em múltiparas está associada à mudanças na exposição aos hormônios devido à diminuição dos ciclos menstruais ou à involução e remodelação miometrial durante e após o parto. O uso de anticoncepcional oral reduz em 17% o risco de mioma a cada cinco anos de uso. No entanto, o mecanismo de ação dos anticoncepcionais esteróides responsáveis por este efeito ainda não é claro. O tabagismo gera um hipoestrogenismo, reduzindo em 18% o risco de mioma com o consumo de 10 cigarros por dia. Estudos sugerem que fatores dietéticos, incluindo aumento do consumo de frutas, vegetais e produtos lácteos com baixo teor de gordura, estão associados a um risco reduzido de desenvolver mioma (STEWART, 2015; FERNANDES *et al*, 2019).

Os miomas aparecerem durante a fase reprodutiva, aumentarem durante a gestação e regredirem após a menopausa, o que sugere sua dependência dos hormônios ovarianos. Acredita-se que a ação inicial do estrogênio seja induzir a expressão dos receptores de progesterona, tornando os miomas responsivos também à progesterona. O estradiol parece agir diretamente sobre a proliferação celular dos miomas ou pode ser mediado por fatores de crescimento, como fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês epidermal growth factor), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, do inglês insulin-like growth factor-1) e insulina. A associação da progesterona ao crescimento dos miomas também está definida. Enquanto o estradiol estimula a produção de componentes da matriz extracelular (colágeno, proteoglicanos e fibronectina), a progesterona aumenta a atividade mitótica e inibe a apoptose. Em comparação ao miométrio, existe maior concentração de receptores de progesterona A e B nos miomas. O índice mitótico dos miomas é maior na fase secretora do ciclo menstrual. É

importante ressaltar que mulheres tratadas com acetato de medroxiprogesterona apresentam miomas com maior índice mitótico. Mutações genéticas específicas também estão relacionadas ao desenvolvimento dos miomas (PASSOS *et al*, 2017).

Em 2011, a FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) criou uma classificação para padronizar investigações clínicas dos miomas uterinos. São chamadas de tipo 0 aquelas lesões submucosas pediculadas que são totalmente intracavitários. Os tipos 1 e 2 são miomas submucosos com componente intramural, o tipo 1 possui menos de 50% de penetração no miométrio e o tipo 2 mais de 50%. Lesões do tipo 3 são totalmente intramurais, mas atingem o endométrio. Lesões do tipo 4 são intramurais completamente envoltas pelo miométrio, sem extensão à serosa ou à superfície endometrial. Os do tipo 5 são os miomas subserosos que têm mais de 50% de componente intramural. Enquanto os do tipo 6 são miomas que têm menos de 50% de componente intramural. O tipo 7 são miomas subserosos pediculados. As lesões transmuralis são classificadas de acordo com sua relação com o endométrio e, depois, de acordo com sua relação com a serosa. Por fim, os miomas do tipo 8 são aqueles sem nenhuma relação com o miométrio, incluindo lesões cervicais e aquelas que acometem o ligamento largo sem conexão direta com o útero, também chamados de miomas parasitas.

A maioria das pacientes são assintomáticas e, nesses casos, os leiomiomas são apenas achados de exame ginecológico ou ultrassonográfico. Estudos de rastreamento ultrassonográfico identificam miomas em 51% das mulheres na pré-menopausa. As principais manifestações clínicas envolvem alterações menstruais, sangramento uterino aumentado ou prolongado, anemia por deficiência de ferro, sintomas devido ao volume, dor ou pressão em

pelve, sintomas obstrutivos e disfunção reprodutiva. Sangramentos após a menopausa não são comumente causados por miomas sendo necessária realização de uma investigação para excluir outras causas mais frequentes como hiperplasia e carcinoma endometrial. Quando sintomáticos, os sintomas estão relacionados ao número, ao volume e à localização dos miomas.

Os miomas subserosos tendem a causar sintomas compressivos e distorção anatômica de órgãos adjacentes, os intramurais causam sangramento e dismenorreia. Os submucosos produzem frequentemente sangramentos irregulares e estão mais associados à disfunção reprodutiva. Cerca de 30% das pacientes podem apresentar manifestações clínicas como anemia, fadiga, taquicardia e astenia. Os leiomiomas podem estar também relacionados a intercorrências obstétricas, com aumento da incidência de abortamento, trabalho de parto prematuro e restrição do crescimento intrauterino.

O diagnóstico da miomatose, por vezes casual, se baseia na história clínica da paciente em questão e no exame físico com toque vaginal bimanual em que se nota um útero aumentado, móvel e com contornos irregulares. Para confirmação diagnóstica com definição e localização do tumor, é necessário o uso de exames de imagem, sendo o de primeira linha a ultrassonografia transvaginal ou transabdominal.

O exame ultrassonográfico endovaginal tem melhor precisão para os miomas intramurais e submucosos. A associação com ultrassonografia transabdominal é eficaz na observação de miomas subserosos volumosos. Esses exames permitem avaliar a morfologia e as dimensões do útero e do endométrio, além de caracterizar nódulos, padrão de vascularização tecidual, pelo estudo Doppler colorido, e análise espectral das artérias uterinas, pelo estudo Doppler espectral (FERNANDES *et al* 2019).

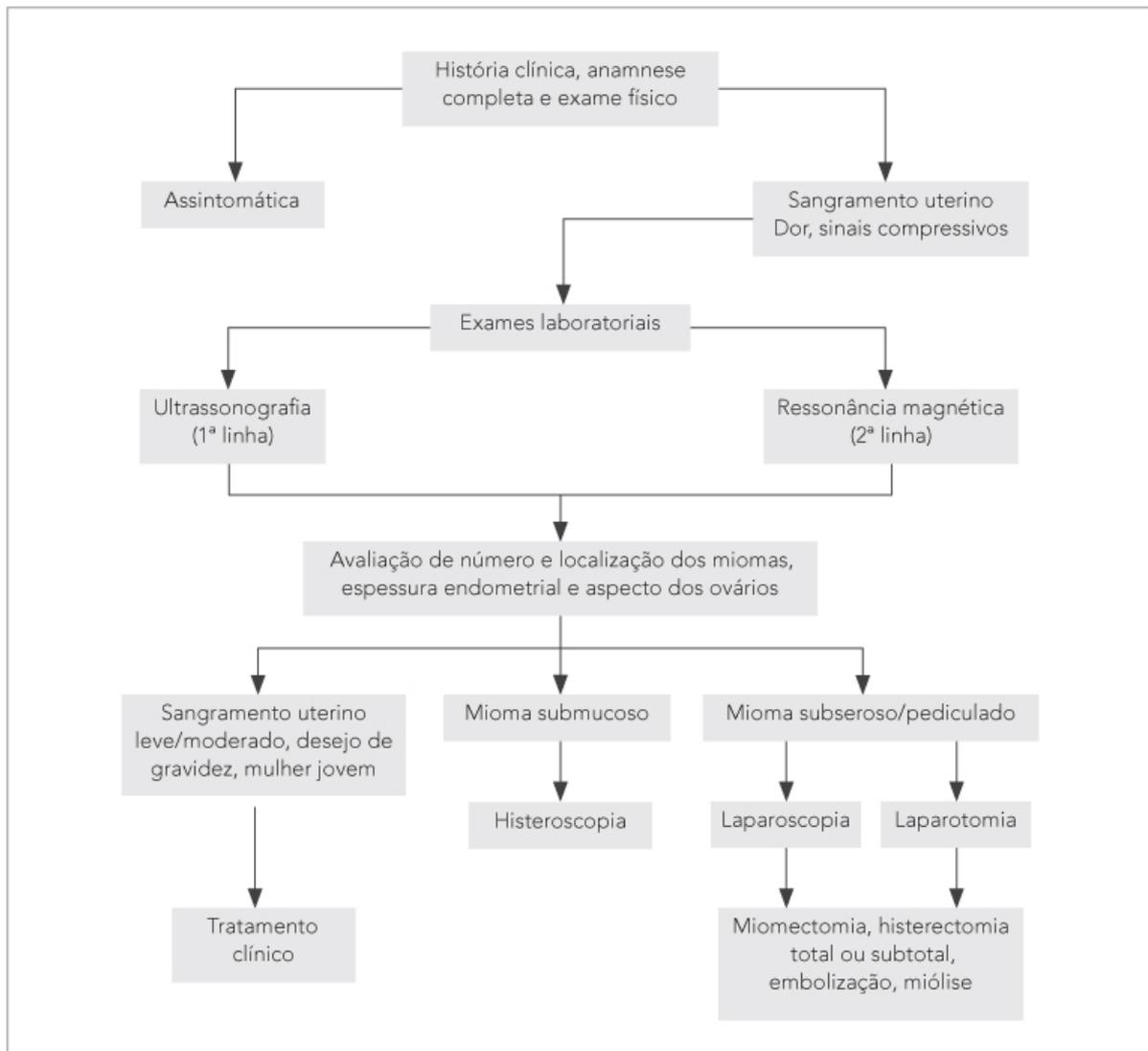
Os miomas apresentam vascularização principalmente periférica, devido a sua composição de musculatura lisa, o que os difere dos adenomiomas.

A ressonância magnética nuclear pode fornecer informações minuciosas principalmente porque fornece melhor resolução e maior detalhamento da anatomia da pelve feminina. É indicada para diferenciação de tumores pélvicos e de outras afecções ginecológicas como adenomiose e endometriose, para mapeamento e mensuração dos miomas e para avaliação antes de procedimentos como miomectomia ou embolização de artérias uterinas. Além de ser indicada nos casos em que o tratamento conservador em suas diversas modalidades passa a ser uma opção (**Fluxograma 13.1**). É um exame especialmente importante na avaliação de úteros volumosos (maiores que 375 mm³), miomas múltiplos (cinco ou mais) ou de grandes dimensões que dificultam a avaliação ultrassonográfica. A RNM é limitada pelo seu custo de execução e, portanto, baixa acessibilidade.

A histeroscopia possibilita uma avaliação endocavitária e dos nódulos submucosos completa porém não permite avaliar completamente o eventual componente intramural e da distância entre o nódulo e a serosa, chamada de manto miometrial externo. Por esse motivo, deve ser um exame complementar à ultrassonografia e à RNM. A ressonância magnética nuclear pode fornecer informações minuciosas, principalmente nos casos em que o tratamento conservador em suas diversas modalidades passa a ser uma opção (**Fluxograma 13.1**).

A gravidez apresenta como diagnóstico de exclusão nos casos de metrorragia acompanhada de aumento do volume uterino em mulheres em idade reprodutiva. Além disso, o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras afecções ginecológicas, como endometriose, pólipos endometrial, tumor anexial, adenomiose, câncer de endométrio e sarcoma do útero. A propedêutica complementar é importante nas pacientes com leiomiomas, sendo avaliar a necessidade de exames como, hemograma, ultrassonografia pélvica ou transvaginal (USG), ressonância magnética (RNM) e histeroscopia. O hemograma é importante para avaliação dos índices hematimétricos. O USG tem sido o exame mais utilizado no estudo dos leiomiomas, além do diagnóstico diferencial de grandes tumores anexiais. A abordagem transvaginal tem melhor acurácia para os miomas intramurais e submucosos, enquanto os subserosos volumosos podem ser melhor observados com a utilização da via abdominal. A RNM embora de custo mais elevado, tem sido considerada com melhor sensibilidade para a detecção em especial dos pequenos miomas uterinos. Esse exame tem sensibilidade de 85 a 99% e especificidade de 91 a 94% (URBANETZ, 2021). A principal recomendação da RNM atualmente é para diferenciação de tumores pélvicos e para avaliação pré-miomectomia ou embolização das artérias uterinas. A finalidade da histeroscopia é avaliar a cavidade uterina, possibilitando a visão e a identificação precisa das lesões e o planejamento cirúrgico com a exérese de leiomiomas submucosos, pólipos endometriais e espessamento endometrial.

Fluxograma 13.1 Manejo do leiomioma uterino



Fonte: URBANETZ, 2021.

A escolha do tratamento leva em consideração inúmeros fatores, como sintomas, idade, número, tamanho e localização dos leiomiomas, desejo reprodutivo. Mulheres assintomáticas, em sua maioria, não necessitam de tratamento, apenas acompanhamento clínico e exame ginecológico de rotina. Como a imensa maioria das pacientes com leiomioma uterino torna-se assintomática após a menopausa, o tratamento medicamentoso pode tornar os sintomas aceitáveis até a interrupção do sangramento vaginal, evitando-se, assim, os riscos associados aos tratamentos cirúrgicos.

Não existem evidências de que o uso dos contraceptivos hormonais seja efetivo no tratamento dos miomas. Entretanto, tanto os anticoncepcionais combinados como aqueles com progestagênios isolados têm se mostrado eficazes na redução significativa do fluxo menstrual e na correção dos casos de sangramento uterino anormal.

Atualmente, o dispositivo intrauterino contendo o progestagênio com levonorgestrel (DIU-LNG), originalmente utilizado como método anticoncepcional, tem sido muito valorizado em outras indicações não contraceptivas,

podendo ser de grande valia no tratamento clínico do leiomioma, com redução do fluxo menstrual por ação direta do levonorgestrel sobre o endométrio. Os análogos agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) trata-se de medicações efetivas no tratamento clínico com sucesso no alcance de níveis de hipoestrogenismo, sendo a principal alternativa de tratamento conservador dos leiomiomas, como adjuvantes das miomectomias, levando a redução de 35 a 60% do volume dos leiomiomas no período de até 3 meses (URBANETZ, 2021). Em geral, sua utilização se faz com o objetivo de redução do volume pré-operatório dos leiomiomas.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são fármacos utilizados no tratamento e na redução de cerca de 30% do sangramento vaginal excessivo e na dismenorrea (URBANETZ, 2021). Os mais empregados nessas situações são diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, ácido mefenâmico e piroxicam. Deve-se ficar atento ao uso prolongado, pois podem promover úlceras gástricas e hemorragias gastrointestinais.

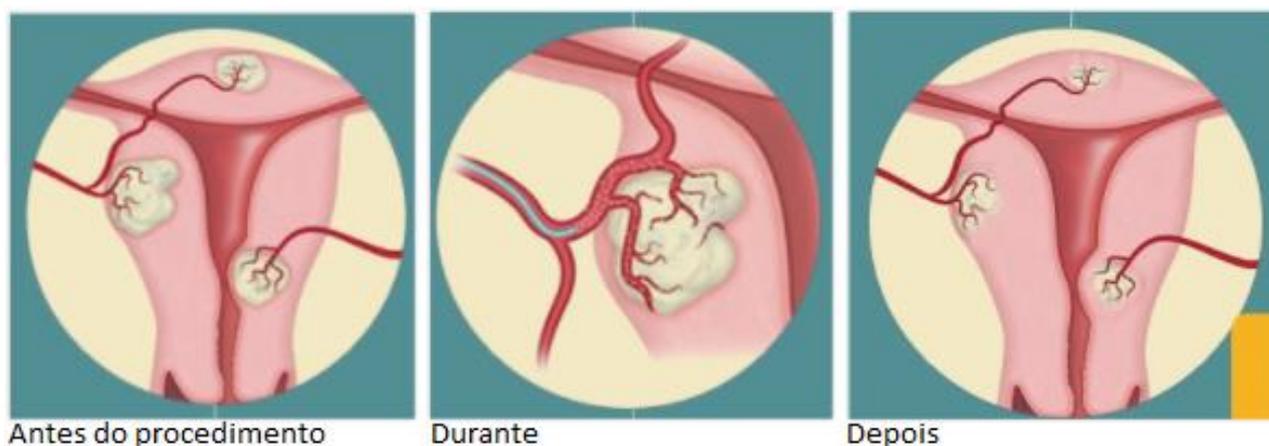
O ácido tranexâmico tem sido utilizado como terapia não hormonal de primeira linha para o sangramento intenso associado com

leiomiomas uterino e sangramento, podendo ser utilizado associado ou não aos AINES. Entretanto, o tratamento prolongado pode aumentar o risco de trombose de veias profundas.

A histerectomia representa o tratamento definitivo da miomatose sintomática. A manutenção dos sintomas, a falha no tratamento clínico associado a sangramento uterino anormal, em mulheres com prole constituída ou sem desejo de gestação, são as principais indicações cirúrgicas. Já a miomectomia consiste na exérese cirúrgica dos leiomiomas com preservação do útero, função menstrual e, muitas vezes, possibilidade de gravidez futura. Essa técnica está na dependência do desejo da paciente, mas a recorrência de leiomiomas é entre 15 a 30%, sendo que 8% das mulheres necessitam de uma nova abordagem futura (URBANETZ, 2021).

Outra alternativa é a embolização da artéria uterina, que consiste na oclusão do leito arterial sanguíneo para os leiomiomas, utilizando-se micropartículas, como esferas, álcool polivinílico ou esponjas. Apresenta resultados positivos com redução do sangramento em curto prazo em 75 a 90% das pacientes (URBANETZ, 2021) (**Figura 13.2**).

Figura 13.2 Embolização da artéria uterina



Fonte: SBACV-SP, 2018

Os miomas uterinos acometem elevada porcentagem de mulheres, especialmente àquelas em idade fértil. Como fatores de risco têm-se o histórico familiar da doença, bem como à exposição a alterações hormonais, aumento de peso e o avançar da idade. Mulheres de etnias africanas apresentam ainda três vezes mais risco de desenvolver leiomiomas. Sua sintomatologia

pode ser muito variável, desde casos assintomáticos até a presença de cólicas intensas, dispareunia, sangramento uterino anormal, podendo levar a um quadro de anemia. Há uma variável possibilidade de tratamentos, sendo eles conservadores com uso de terapia hormonal ou até por meios invasivos como intervenções cirúrgicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVELINO, L.G.B. Miomas uterinos: formação, diagnóstico e tratamento [tese]. Brasília: Centro Universitário de Brasília, UNICEUB, 2015.

COSTA, K.R. & METZGER, P.B. Tratamento endovascular da miomatose uterina: uma revisão sistemática. *Jornal Vascular Brasileiro*, v, 19, 2020.

FERNANDES, C.E. 7 SÁ, M.F.S. Tratado de ginecologia Febrasgo. In: Tratado de ginecologia Febrasgo, 2019.

MCWILLIAMS, M.M. & CHENNATHUKUZZHI, V.M. Avanços recentes na etiologia dos fibróides uterinos. In: Seminários em medicina reprodutiva. Thieme Medical Publishers, 2017.

PASSOS, E.P. *et al.* Rotinas em ginecologia; 2017. SBACV-SP, Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular Regional São Paulo: Embolização uterina, 2018. Disponível em: <<https://sbacvsp.com.br/embolizacao-uterina/>>. Acesso em: 05 jan. 2022.

STEWART, E.A. *et al.* Epidemiologia dos miomas uterinos: uma revisão sistemática. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynecology*; 2017.

STEWART, E.A. Uterine fibroids. *New England Journal of medicine*, 2015.

URBANETZ, A.A. *et al.* Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente. Leiomioma uterino. 2. ed. São Paulo: Manole, cap. 15, p. 153, 2021.



Capítulo 14

BIOLOGIA MOLECULAR DO CÂNCER CERVICAL

DÉBORA CAROLIN GONÇALVES CORRÊA¹
LARISSA KENNEDYMOREIRA FREITAS²
BARBARA MÁRCIA MARINHO SILVA³
ALINE APARECIDA SILVA MARTINS⁴
LARA VERÔNICA ARAÚJO LOPES⁵

¹Discente – Biomedicina do Centro Universitário UNA.

²Discente – Biomedicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

³Docente – Centro Universitário UNA.

⁴Docente – Universidade Federal de Minas Gerais.

Palavras-chave: *Biologia Molecular; Câncer Cervical;*

INTRODUÇÃO

O século XX marcou o desenvolvimento da Biologia molecular, a partir da descoberta da estrutura tridimensional da molécula de DNA, técnicas de DNA recombinante e do sequenciamento de genomas, o que possibilitou a compreensão dos mecanismos fundamentais da vida (MENESES *et al.*, 2019).

O segundo grande marco no desenvolvimento molecular foi a descrição do método de amplificação de DNA *in vitro*, a Reação em cadeia da Polimerase - PCR. Durante a década de 80, o método foi a base para o desenvolvimento de outras técnicas moleculares, sendo capaz de fornecer informações sobre fatores genéticos de indivíduos analisados (PAVAN & MONTEIRO, 2014).

O câncer cervical é considerado um grande problema de saúde pública, sendo incidente em países em desenvolvimento e uma das principais causas de morte por câncer entre as mulheres, sua etiologia está associada a infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV). A associação entre o câncer cervical e o HPV está relacionada ao tipo viral, e a evidência desta relação foi possível devido a importantes avanços tecnológicos associadas ao desenvolvimento de técnicas da biologia molecular. Os métodos moleculares complementam os testes convencionais, detectando infecções persistentes ou assintomáticas, classificam o tipo viral envolvido na infecção e também são capazes de definir a carga viral da infecção, bem como a forma física do vírus dentro das células, se episomal ou integrado (KENNE *et al.*, 2014; CARVALHO, *et al.*, 2020).

Neste capítulo serão abordadas as bases para a compreensão das técnicas da biologia molecular envolvidas no diagnóstico precoce do câncer cervical.

Câncer Cervical

O câncer cervical, também conhecido como câncer do colo do útero, é responsável por, aproximadamente, 530 mil casos novos por ano no mundo, ocupando a quarta posição no ranking de neoplasias com maior incidência na população feminina, e a quarta em relação a mortalidade. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil ocorrem cerca de 20 mil casos novos ao ano. Devido à alta prevalência na população feminina, o câncer cervical representa um importante problema de saúde pública (TALLON *et al.*, 2020).

O processo de desenvolvimento da neoplasia ocorre através da multiplicação desordenada de células anormais do colo uterino, em decorrência de mutações em genes responsáveis pela regulação do ciclo celular (SILVA *et al.*, 2018). A ocorrência de mutações nos proto-oncogenes favorecem alterações para oncogenes, levando à uma multiplicação celular desordenada. Adicionalmente mutações em genes supressores de tumores contribuem para o desenvolvimento do câncer, uma vez que, mesmo com alterações no material genético, a célula continuará seu ciclo de divisão celular com inibição da apoptose. Complementarmente, o ciclo celular também pode ser alterado pela ação viral. Um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical é a infecção persistente pelo papiloma vírus humano (HPV), sendo a infecção sexualmente transmissível (IST) onde uma vez dentro das células escamosas, os vírus, promovem o desenvolvimento de lesões precursoras pré-malignas e malignas do colo do útero (RIVOIRE *et al.*, 2006).

Papilomavírus Humano (HPV)

O HPV é um vírus de DNA de cadeia dupla, não envelopado e membro da família Papillomaviridae. São identificados mais de 200 tipos

de HPV, e os que infectam a região anogenital distingue-se em baixo ou alto risco oncogênico. Os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81 são do grupo de baixo risco e estão associados a lesões benignas e lesões escamosas de baixo grau. Os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 são do grupo de alto risco ou oncogênicos e estão associados com frequência a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e aos carcinomas (CARVALHO *et al.*, 2020).

O genoma viral apresenta três regiões: a região reguladora (LCR – *long control region*), que contém a origem de replicação e os - de transcrição; as regiões codificadoras (ORF – *open Reading frames*) que são divididas em região distal L, contendo os genes L1 e L2, que codificam as proteínas do capsídeo viral; e a região proximal E que codifica as proteínas envolvidas na replicação viral e controle de transcrição (E1 e E2) e os principais genes oncogênicos E5, E6 e E7, além do E4, responsável pela formação do coilócito, associado exclusivamente à infecção por HPV (ROSA *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2015).

A infecção persistente pelo HPV é considerada a principal causa de predisposição para o desenvolvimento do câncer cervical. O alcance do vírus nas células basais acontece por meio de microlesões do epitélio escamoso. O vírus do HPV é replicado no núcleo da célula hospedeira. Em lesões iniciais, o genoma viral encontra-se separado do DNA celular e surge na forma epissomal, e em lesões malignas, contudo, o DNA viral se integra aos cromossomos da célula hospedeira. Para integrar-se ao DNA celular, é necessário que haja uma quebra no genoma viral e esta separação ocorre nas regiões E1 e E2 do vírus, resultando numa perda de função desses dois genes, acompanhada de uma desregulação dos genes E6 e E7, levando a modificações funcionais e ativação do processo

neoplásico maligno (SILVA *et al.*, 2018; RIVOIRE *et al.*, 2006).

Uma vez que o vírus atingiu as células escamosas, a infecção pode se desenvolver por três diferentes formas: clínica, subclínica e latente. Na infecção clínica há presença de lesões vegetantes e exofíticas, visíveis em exames clínicos; na infecção subclínica pode não produzir sintomas, porém são detectáveis pelos exames de rastreio Papanicolaou, colposcopia ou pela histopatologia; e na infecção latente, geralmente assintomáticas, são detectadas somente por métodos moleculares. As técnicas da biologia molecular são responsáveis pela detecção do genoma viral ou seus transcritos nas amostras clínicas (RAMOS, 2013).

A associação do câncer cervical e o HPV conduziu importantes avanços tecnológicos, e as técnicas da biologia molecular passaram a atuar de forma complementar ao diagnóstico citológico. Assim, o diagnóstico da infecção promovida pelo HPV pode ocorrer através de exame clínico, citopatológico, colposcópico e histopatológico, porém, a complementaridade dos métodos moleculares ao exame de rastreio citológico permite um diagnóstico precoce assertivo, possibilitando melhor conduta clínica e terapêutica (SILVA *et al.*, 2015).

Diagnóstico Molecular: Captura Híbrida

A Captura Híbrida é um teste de hibridização molecular, que utiliza a amplificação do sinal dos híbridos formados, que são detectados pela reação de enzima substrato, usando leitura por quimioluminescência. Os testes realizados são quantitativos e qualitativos e a técnica de Captura Híbrida 2 (CH2) é capaz de detectar os sorotipos mais comuns do HPV, subdividindo-os em dois grupos, no grupo I estão agrupados vírus de baixo risco oncogênico (tipos 6, 11, 42, 43 e 44) e no grupo II

os de alto risco oncogênico (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) (SANTOS, 2006; ROCHA, 2016).

A CH2 consiste em cinco etapas: a desnaturação, que realiza a adição de solução de NaOH com pH entre 13 a 14, nas amostras de DNA, obtidos através de esfregaços cervico-vaginais em kit coletor, esta reação ocorre em temperatura de $65 \pm 2^\circ\text{C}$; a adição do reagente de desnaturação associado a alta temperatura produz o rompimento viral e a quebra das pontes de hidrogênio, expondo as bases nitrogenadas que ficam livres para a etapa de hibridização. A etapa de hibridização, que utiliza a adição de sondas marcadas, sendo divididas em dois grupos, as que compõe os tipos de HPV de baixo risco e as que compõe os tipos de HPV de alto risco, não marcados; os alvos DNA combinam-se com as sondas RNA-específicas criando os híbridos RNA-DNA. A próxima fase é a de captura dos híbridos formados, onde ocorre a transferência do composto dos microtubos para a microplaca, que contém anticorpos monoclonais em sua parede, desse modo os híbridos imobilizados serão colocados em contato com a fosfatase alcalina conjugada à anticorpos específicos. E a última fase de amplificação e leitura por quimioluminescência, que consiste na adição do reagente luminescente, necessitando do período de incubação. A leitura é realizada pelo quimioluminômetro e a intensidade de luz formada é equivalente á presença ou ausência de DNA viral na amostra observada (SANTOS, 2006; RAMOS, 2013).

Um substrato quimioluminescente é utilizado para revelar a reação que é medida em unidades de luz relativa (RLU), e para identificar os resultados da amostra e avaliar a carga viral, utiliza-se a razão entre a medida de emissão de luz (URL) e a média dos calibradores

positivos. As amostras com quimioluminescência maior ou igual ao referenciado são consideradas positivas, e as menores referenciadas são consideradas negativas. No caso de resultado positivo, a carga viral é medida em RLU/quimioluminômetro, sendo a intensidade de luz medida proporcionalmente a quantidade de material genético do HPV presente (NETO, 2003; SANTOS, 2006).

As etapas para a realização da captura híbrida estão ilustradas na **Figura 14.1**.

Figura 14.1 Imagem do processo de Captura Híbrida.



Legenda: O material obtido de esfregaços cervico-vaginais que contém DNA, hibridiza-se com o RNA, formando os híbridos RNA/DNA, que são capturados sobre a superfície da microplaca sensibilizada com as sondas contendo anticorpos específicos, subdivididos em grupos A e B, que são conjugados com a fosfatase alcalina e reagem com os híbridos sendo detectados por luminescência. **Fonte:** Ramos, 2013.

A Captura Híbrida é o principal método molecular utilizado no Brasil para detectar o DNA viral do HPV em amostras cervicais, sendo aprovado pelo *Food and Drug Administration* FDA e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária Anvisa (ROCHA, 2016).

Alguns programas já utilizam a complementariedade no diagnóstico com a captura híbrida proporcionando melhor rastreamento e direcionamento ao tratamento de lesões de baixo e alto grau (SILVA, *et al.*, 2015).

A técnica tem a vantagem de utilizar reagentes não radioativos, facilitando o manuseio e diminuindo o custo. Apesar da alta sensibilidade deste teste e embora possa distinguir entre os grupos de alto e baixo risco onco-gênico, tem a desvantagem de não permitir a identificação de genótipos específicos de HPV (RAMOS, 2013; SILVA *et al.*, 2015).

Diagnóstico Molecular: PCR e PCR em Tempo Real

A Reação em Cadeia de Polimerase, em inglês *Polymerase Chain Reaction* - PCR, foi descrita nos anos 80 por Kary Mullis que, posteriormente recebeu o prêmio Nobel por sua invenção. A técnica molecular consiste em detectar e amplificar regiões específicas de ácidos nucleicos *in vitro*. O prêmio Nobel de Kary Mullis foi recebido em conjunto com Michael Smith que desenvolveu a técnica de mutagênese sítio-dirigida que consiste na hibridização de moléculas de DNA homólogas

no pareamento de bases nitrogenadas, determinante na detecção e amplificação de maiores quantidades de DNA (MENESES *et al.*, 2019).

Inicialmente a técnica utilizava a enzima de DNA-polimerase da bactéria *Escherichia coli* para replicação do material genético, sendo necessário a adição manual nos ciclos de amplificação, devido a sensibilidade em altas temperaturas. O grande avanço da PCR ocorreu após a identificação da enzima de polimerase Taq *Thermophilis aquatics* que suportava temperaturas acima de 100°C, e que possibilitou a simplificação da técnica (MENESES *et al.*, 2019).

Para a realização da técnica, além da utilização do DNA molde, é necessária uma mistura de reagentes, que tem como componentes: a enzima DNA-polimerase, primers, desoxirribonucleótidos trifosfatados (dNTP's), tampão, Mg²⁺ e K⁺ (KCl) **Tabela 14.1** (OLIVEIRA, 2010).

Tabela 14.1 Reagentes utilizados na reação da PCR e sua funcionalidade.

Reagente	Função
Enzima DNA polimerase	Termoestável Direcionar o processamento da polimerização. Sintetizar cadeia complementar.
Primers (iniciadores)	Iniciar reação da PCR. Localizar sequência alvo.
Desoxirribonucleótidos trifosfatados (dNTP's)	Emparelhar ao DNA molde.
Tampão	Estabilizar o pH.
Mg ²⁺	Auxiliar a ligação do primers ao DNA molde.
K ⁺ (KCl)	Fornecer a força iônica necessária durante a reação.

Fonte: Adaptado de OLIVEIRA, 2010

A amplificação do DNA, demonstrada na **Figura 14.2**, ocorre através de três etapas: a etapa da desnaturação onde ocorre a separação da dupla fita de DNA por aquecimento a uma temperatura elevada (94°C-96°C); a etapa de anelamento ou hibridização dos *primers* (iniciadores), onde ocorre o resfriamento e, é adicionado o par de *primers* que anela-se a cada

fita e marca o limite da direita e da esquerda do DNA; e a etapa de extensão ou polimerização, onde a temperatura é novamente elevada a 72°C para potencializar a atividade da DNA-polimerase, que adiciona os nucleotídeos de DNA em cada fita nascente, permitindo a replicação de cada fita de forma independente (OLIVEIRA, 2010).

Figura 14.2 Amplificação do DNA através da PCR.

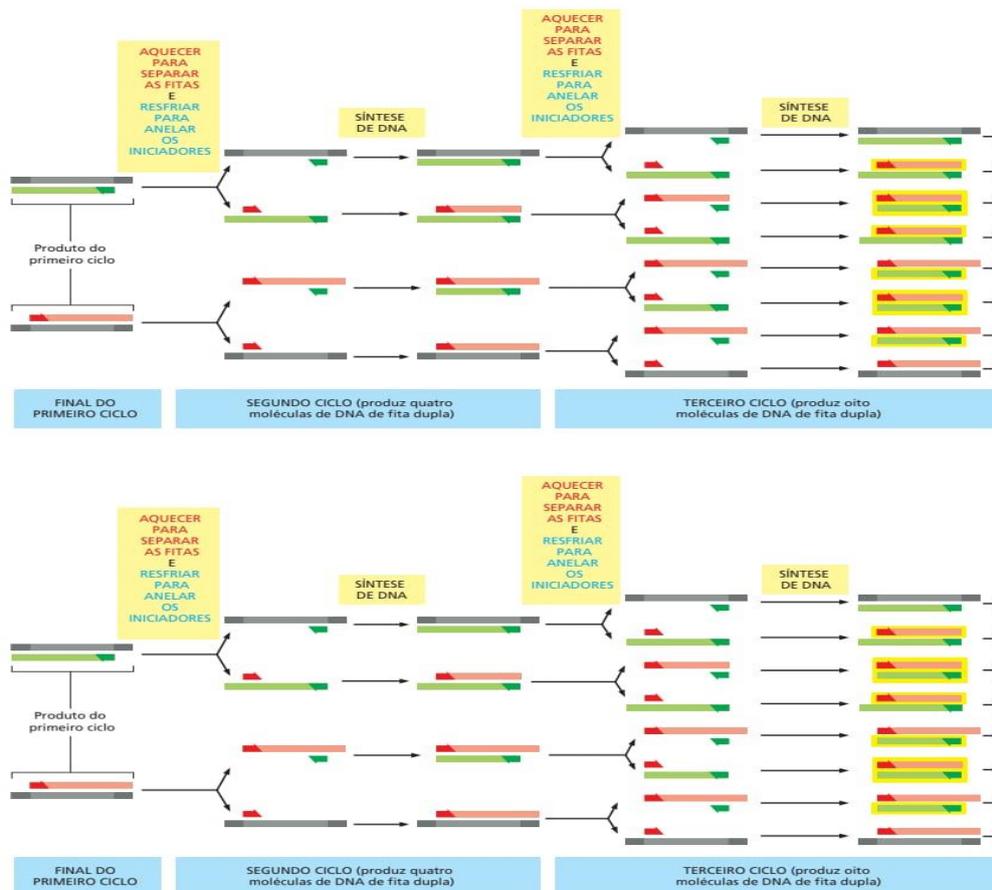


Legenda: Na etapa 1, o DNA de fita dupla é aquecido para separar as duas fitas. Na etapa 2, a amostra é resfriada e exposta a iniciadores específicos, com o objetivo de anelar esses iniciadores, limitando a região a ser amplificada. Na etapa 3, é incluído ao processo a DNA-polimerase e os quatro desoxirribonucleosídeos trifosfato, de modo que o DNA possa ser sintetizado, a partir dos dois iniciadores. **Fonte:** ALBERTS B. *et al.*, 2017.

Após a desnaturação da fita de DNA original, em cada ciclo as fitas de DNA recém-sintetizadas são utilizadas como molde para o próximo ciclo de replicação. O ciclo de amplificação é

repetido variadas vezes, **Figura 14.3**, resultando em milhares de cópias da sequência alvo (ALBERTS *et al.*, 2017).

Figura 14.3 Imagem das etapas subsequentes, com o final do primeiro ciclo, segundo ciclo e terceiro ciclo

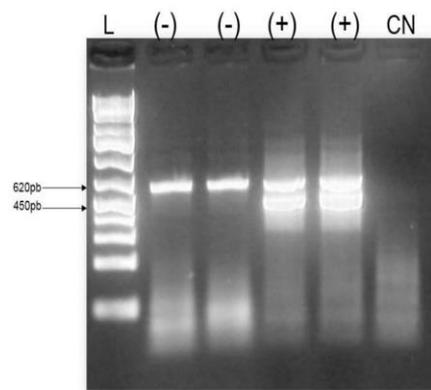


Legenda: O ciclo é repetido várias vezes para amplificação do DNA, por meio do reaquecimento da amostra para separar as fitas de DNA recém-sintetizadas. Todos os fragmentos recém-sintetizados servem como molde para o próximo ciclo e cada ciclo duplica a quantidade de DNA sintetizada no ciclo anterior. **Fonte:** (ALBERTS, B. *et al.*, 2017).

O produto da reação da PCR pode ser analisado através de várias metodologias, sendo normalmente visualizado através de eletroforese em gel, que consiste na separação de moléculas de acordo com seu tamanho em pares de bases e utilização de carga elétrica. A visualização ocorre através da radiação ultra-violeta. A técnica da eletroforese em gel consiste em um método utilizado na separação de moléculas com carga elétrica, como o DNA, RNA e proteínas, de acordo com seu tamanho. Durante a aplicação há uma diferença de potencial e as

moléculas carregadas migram, através do gel, para a extremidade com a carga oposta à sua. Para a visualização através da radiação ultravioleta é necessário a adição de um composto fluorescente apropriado. O bro-meto de etídio é um exemplo de composto fluo-rescente utilizado que apresenta afinidade por moléculas de DNA. O gel utilizado depende do tamanho das moléculas, sendo comumente aplicado o gel de agarose para moléculas de DNA maiores, **Figura 14.4** (OLIVEIRA, 2010).

Figura 14.4 Eletroforese em gel de agarose 2%, utilizado para o diagnóstico do HPV.



Legenda: Na imagem é apresentado um gel de eletroforese corado com brometo de etídio para identificação do vírus HPV. Retrata-se à amplificação do fragmento do gene L1, presente no genoma viral do HPV. Amplificação por PCR com os primers MY09/MY11 gerando um fragmento de 450pb, e da β -Globina gerando fragmento de 620pb. L = Ladder 1kb Plus (Invitrogen), CN = Controle Negativo sem a presença de DNA, (+) = amostra com HPV amplificadas com MY9/MY11, (-) = amostras sem HPV que amplificou apenas o controle interno β -Globina. **Fonte:** ROCHA, 2016.

Devido a sua sensibilidade, a técnica é frequentemente empregada para detectar patógenos invasores, como o HPV, em estágios iniciais da infecção, apresentando potencial para a detecção de níveis baixos de carga viral em células e tecidos, além da identificação de um grande número de sorotipos (ALBERTS *et al.*, 2017; MENESES *et al.*, 2019).

As vantagens da técnica da PCR convencional é o grande potencial para a detecção de níveis muito baixos de carga viral em células e tecidos e a identificação de um grande número de tipos de HPV. Entretanto, a desvantagem pode ocorrer devido a falhas de amplificação

por ineficiência de primers ou decorrente de um erro de extração do DNA (MENESES *et al.*, 2019).

A técnica da PCR é um método flexível que permite modificações para desempenhar análises de variadas amostras. Entre a técnica resultante da variação da reação em cadeia da polimerase, podemos citar a PCR em tempo real (HAAS & TORRES, 2016; NADAL *et al.*, 2020).

A PCR em tempo real ou PCR quantitativa é uma variação do método convencional, cuja a técnica é capaz de quantificar e monitorar o produto amplificado em um curto período de

tempo. Mantém as mesmas três etapas da PCR convencional, diferenciando-se pela captação de sinal fluorescente dos produtos gerados, os quais são coletados durante os ciclos de amplificação. Essa possibilidade de monitoração e análise revolucionou o processo da PCR (RODRIGUES *et al.*, 2009; NONAKA, 2012).

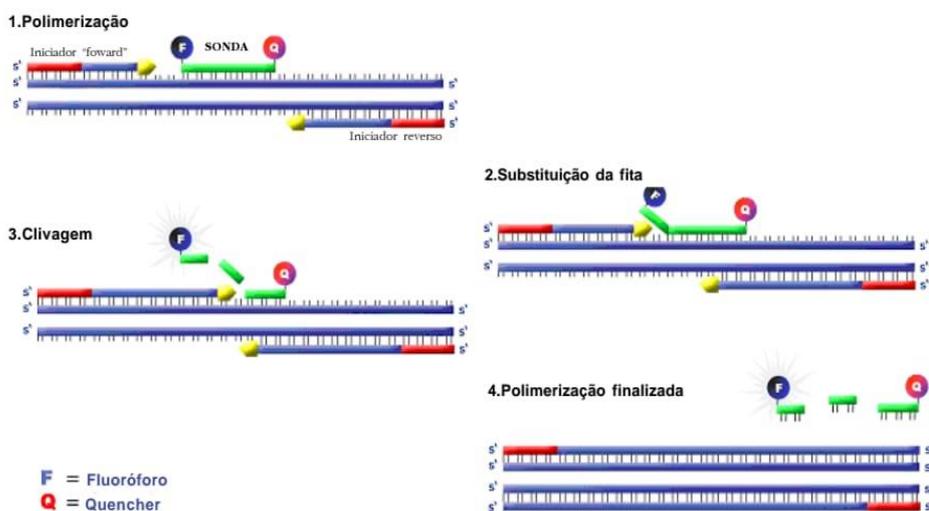
Para obtenção dos resultados da PCR em tempo real é necessária uma plataforma de instrumentação que contém fixado um sistema óptico para a excitação e coleta da emissão da fluorescência. A análise final da reação é transmitida através de um software para o computador. Diversas tecnologias estão disponíveis no mercado para o processo de PCR em tempo real, porém os dois sistemas mais utilizados são o SYBR Green® e o TaqMan® (HAAS & TORRES, 2016).

O SYBR Green® emite uma fluorescência verde após a ligação entre a fita dupla de DNA e através da excitação emitida pelo sistema óptico. Durante os primeiros ciclos, a emissão de fluorescência é baixa para ser detectada, porém durante a fase exponencial o sinal de fluorescência aumenta, e é proporcional à quan-

tidade de DNA sintetizado pela PCR. Ao final da reação, na fase platô, a emissão de fluorescência passa a diminuir, indicando que a PCR está atingindo a saturação. Este método possui vantagens no baixo custo, fácil aplicabilidade, mas apresenta desvantagens na capacidade de superestimar a concentração da sequência alvo, sendo um método não específico (NOVAIS *et al.*, 2004; NONAKA, 2012).

O sistema TaqMan® utiliza a atividade exonucleásica 5'-3' da Taq DNA-polimerase, conforme representação na **Figura 14.5**. A tecnologia aplica uma sonda marcada para detectar fragmentos específicos nas sequências de DNA amplificados na PCR. A sonda é uma parte de DNA fragmentada usada para hibridizar outras partes do DNA, e contém em uma das extremidades um fluoróforo e em outra extremidade um silenciador (*quencher*). Durante o processo de amplificação a emissão de luz é aumentada de forma exponencial, e os produtos dessa reação são detectados pela fluorescência gerada, após a atividade e degradação da exonuclease 5'-3' (NOVAIS *et al.*, 2004; NONAKA, 2012).

Figura 14.5 Imagem esquemática do sistemaTaqMan®.



Legenda: Representação da sonda TaqMan, de seu pareamento com a sequência alvo e da degradação da sonda pela atividade 5' exonuclease da Taq DNA polimerase. **Fonte:** (NOVAIS, C.M. *et al.*, 2004).

A amplificação, na qPCR, pode ser dividida em quatro etapas: a *baseline*, a exponencial, a linear e a platô. Na etapa inicial ou *baseline*, a amplificação está abaixo do nível de detecção; já a fase exponencial a reação ocorrerá com elevada eficiência, sendo capaz de variar a duração devido a qualidade e concentração dos reagentes. A próxima etapa, a linear, a eficiência da amplificação reduz gradativamente, indicando a degradação dos reagentes, e alcançando a última fase, Platô, onde ocorre os últimos ciclos da PCR (NONAKA, 2012).

A emissão e o aumento da fluorescência são proporcionais ao produto amplificado durante os ciclos. O ápice da absorção de luz ocorre durante a excitação do corante, sendo um estado transitório e de curta duração. Em sua fase final, a molécula fluorescente que recebe a excitação volta ao estado de baixa energia (NONAKA, 2012).

Em suma, a PCR em tempo real pela metodologia TaqMan®, destaca-se por permitir determinar o tipo viral específico e revelar a presença do vírus em infecções iniciais, ou seja, no método é possível identificar o vírus, genotipá-lo e quantificá-lo, determinando sua carga viral. A técnica é considerada padrão ouro pela sensibilidade, especificidade e velocidade de análise. E, apesar do alto custo nos equipamentos para a análise, o método apresenta menor índice de contaminação de amostra em comparação ao método da PCR convencional (MENESES *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2015).

A técnica da PCR em tempo real tem vantagens, em relação a PCR convencional, pela monitoração do processo, reações mais rápidas, quantificação de alta precisão e a amplificação e a detecção ocorrem em um único tubo eliminando a manipulação pós-PCR. Como desvantagem o alto custo do equipamento e sua utilização requer mão de obra altamente treinada e qualificada (ROCHA, 2016).

O diagnóstico precoce do HPV é fundamental para a prevenção do câncer cervical. O exame citológico Papanicolaou é a principal estratégia de rastreamento de lesões precursoras desta neoplasia, sendo utilizado em programas públicos e privados. Contudo, é observado em estudos um crescente aumento da mortalidade pelo câncer cervical durante os anos no Brasil (SANTOS & SOUZA, 2013; TALLON *et al.*, 2016).

Os avanços dos métodos da biologia molecular têm permitido melhorar o diagnóstico das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e direcionar tratamentos iniciais mais eficazes (FRONTANILLA *et al.*, 2021).

As técnicas moleculares apresentadas neste capítulo demonstram-se úteis na identificação do vírus do HPV e tem a capacidade de classificar os genótipos indicando quais são de alto ou baixo risco oncogênico. O emprego de tais métodos auxilia em políticas públicas de combate ao câncer cervical, servindo com complementariedade ao rastreamento de diagnóstico precoce. Na **Tabela 14.2** é apresentado um esboço dos métodos moleculares com suas vantagens e desvantagens.

Desse modo, a utilização combinada do exame de rastreamento citopatológico com os testes para triagem do HPV proporciona a identificação de mulheres com um maior risco de lesão, os métodos de diagnóstico utilizando a biologia molecular são considerados úteis para a detecção de infecção inicial pelo HPV, para a observação de infecção persistente mesmo após tratamento e como prognosticador de potencial oncogênico ao identificar o sorotipo do HPV presente, quantificar a carga viral e avaliar a integração do material genético do HPV à célula ou tecido do hospedeiro. As técnicas moleculares mostram-se úteis e eficazes neste contexto (RODRIGUES *et al.*, 2009; MENESES *et al.*, 2019).

Tabela 14.2 Tabela das técnicas moleculares empregadas na identificação do HPV.

Técnicas Moleculares	Vantagens	Desvantagens
Captura Híbrida (CH2)	Alta sensibilidade e especificidade. - Baixo Custo. Detecta os tipos de HPV oncogênicos mais frequentes.	Não determina o tipo específico envolvido na infecção. Pode não detectar a presença do vírus no início da infecção.
Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)	Alta sensibilidade. Médio Custo. Potencial para detecção de níveis muito baixos de carga viral. Pode ser utilizado como auxiliar ao método de rastreio.	Pode ocorrer falha de amplificação por ineficiência de primers ou erro de extração. Necessita de profissionais qualificados, treinados e de infraestrutura.
Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR-TR)	Alta sensibilidade. Rápido resultado. Identifica do vírus. Quantifica a carga viral. Menor risco de contaminação. Pode ser utilizado como marcador no pós tratamento oncológico.	Alto custo. Necessita da aquisição de equipamentos. Necessita de profissionais qualificados e treinados.

Fonte: Adaptado de (ROCHA, 2016; SILVA *et al.*, 2015; MENÊSES *et al.*, 2019).

Embora de custo elevado, os métodos moleculares são de fácil aplicabilidade e reprodutibilidade nos laboratórios, possibilitando, juntamente com os métodos citológicos, um

diagnóstico completo e de qualidade, uma vez que permite a identificação de mulheres com potencial para o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas (MENESES *et al.*, 2019).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTS B. *et al.* *Biologia Molecular da célula*. Porto Alegre: Artmed; 6ª Edição, 2017.
- CARVALHO, A.D. *et al.* A importância da relação entre o diagnóstico molecular e o rastreamento da infecção por HPV associado aos métodos convencionais. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, p. 38283, 2020.
- CARVALHO, N.S. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, n. spe1, 2021.
- CASTRO, T.M.P.P.G. *et al.* Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico positivo para-HPV genital. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 75, p. 167, 2009.
- FRONTANILLA, T. *et al.* Prevalência de infecciones de transmisión sexual diagnosticadas por métodos de biología molecular em uma población de Paraguai. *Revista Salude Publica Paraguai*, v. 11, p. 30, 2021.
- HAAS, D.J. & TORRES, A.C.D. Aplicações das técnicas de PCR no diagnóstico de doenças infecciosas dos animais. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, ano XIV, n. 26, 2016.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Tipos de Câncer: Câncer do Colo do Útero. INCA; 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 23 nov. 2021.
- KENNE, E.L. *et al.* Diagnóstico molecular de HPV em amostras cérvico-vaginais de mulheres que realizam o Papanicolaou. *Revista do Departamento de Educação Física e Saúde*, v. 15, p. 201, 2014.
- MENESES, M.S.L. *et al.* Evolução da técnica de PCR: sua contribuição no diagnóstico da infecção por HPV. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 18, p. 361, 2019.
- NADAL, L.R. Comparison between anal cytology, high-resolution anoscopy and HPV DNA genotyping by polymerase chain reaction in the post-treatment follow-up of condylomata acuminata. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 47, p. 1809, 2020.
- NONAKA, C.K.V. Padronização e verificação de desempenho de uma PCR em tempo real para diagnóstico da doença de Aujeszky utilizando os sistemas Syber Green I, Sonda de Hibridização e Plexor. *Dissertação (Ciência Animal)*. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2012.
- NOVAIS, C.M. *et al.* PCR em tempo real: Uma inovação tecnológica da reação em cadeia da polimerase (PCR). *Revista Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento*, 2004.
- OLIVEIRA, T.M.S. PCR em tempo real: métodos e aplicações. *DISSERTAÇÃO (Mestrado em Toxicologia e Ecotoxicologia)* – Universidade de Aveiro; Portugal, 2010.
- PAVAN, M.G. & MONTEIRO, F.A. Técnicas moleculares aplicadas à sistemática e ao controle vetorial. In: Galvão, C., org. *Vetores da doença de chagas no Brasil*. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, p. 241, 2014.
- RAMOS, E.A. Importância do teste de captura híbrida 2 no acompanhamento de pacientes tratadas por lesão intraepitelial cervical de alto grau. *DISSERTAÇÃO (Pós-graduação em Patologia Humana)* Universidade Federal da Bahia; Salvador, Bahia, Brasil, 2013.
- RIVOIRE, W.A. *et al.* *Biologia molecular do câncer cervical*. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 6, p. 447, 2006.
- ROCHA, B.G. Desenvolvimento de metodologias para identificação molecular do HPV. *TESE (Doutorado em Biotecnologia)* – Universidade Federal de São Carlos; São Carlos, São Paulo, Brasil, 2016.
- ROCHA, S.M.M. Perfil dos exames citopatológicos do colo do útero realizados na Casa da Mulher, Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 7, p. 51, 2016.
- ROSA, M.I. *et al.* Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 25, p. 953, 2009.
- SANTOS, F.E. Identificação do papilomavírus humano em gestantes adolescentes por meio da captura híbrida II: correlação com a colpocitologia oncótica convencional em base líquida e colposcopia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 28, p. 625, 2006.
- SANTOS, U.M. & SOUZA, S.E.B. Papanicolaou: Diagnóstico precoce ou prevenção do câncer cervical uterino? *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 37, p. 941, 2013.
- SILVA, E.R. *et al.* Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase. *Femina*, v. 43, p. 181, 2015.
- SILVA, R.C.G. *et al.* Profile of women with cervical cancer attended for treatment in oncology center. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 18, p. 695, 2018.
- TALLON, B. *et al.* Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). *Saúde em Debate*, v. 44, p. 362, 2020.
- VENCESLAU, E.M. HPV detection using primers MY09/MY11 and GP5+/GP6+ in patients with cytologic and/or colposcopic changes. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 50, p. 280, 2014.



Capítulo 15

PAPEL DO HPV NA GÊNESE DAS LESÕES PRÉ- MALÍGNAS DO COLO DO ÚTERO

LARISSA KENNEDY MOREIRA FREITASE¹
BÁRBARA MÁRCIA MARINHO SILVA¹
DÉBORA CAROLINE GONÇALVES CORREA²
ALINE APARECIDA SILVA MARTINS²
LARA VERÔNICA DE ARAÚJO LOPES²

¹Discente – Universidade Federal de Minas Gerais.

²Discente – Centro Universitário UNA

Palavras-chave: Carcinogênese; Papiloma Vírus Humano; Lesões pré-Malignas

INTRODUÇÃO

O Papiloma vírus humano (HPV), conhecido por tornar explícita a relação e progressão da infecção viral ao desenvolvimento cancerígeno, é responsável por causar uma infecção sexualmente transmissível (IST) através da infecção de pele ou mucosas pelo contato com a área afetada. Nesse sentido, a associação entre HPV e câncer começou a ser feita em meados de 1970, quando identificou-se o genoma viral em diversas lesões epiteliais. Em 1980, o isolamento do vírus permitiu a diferenciação em tipos, que são nomeados de acordo com a ordem de descoberta, e o estudo detalhado de como esses parasitas intracelulares influenciam e desenvolvem o processo cancerígeno (ROCHA *et al.*, 2020).

O HPV pode ser caracterizado em cancerígeno e não cancerígeno, sendo que o processo de carcinogênese decorre de modificações no equilíbrio citogenético que transformam o epitélio normal em cancerígeno. O processo infeccioso se inicia com a penetração das partículas virais em camadas celulares profundas, a partir da interação entre o capsídeo com os receptores celulares. A interação do vírus com o microambiente celular pode levar ao desenvolvimento progressivo do carcinoma a partir de lesões displásicas e severas. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, o câncer de colo de útero é o segundo mais incidente no Brasil, e estima-se que, para cada ano entre 2020-2022, sejam identificados 15,43 casos da doença a cada 100 mil mulheres no país (INCA, 2019). Nesse sentido, o presente estudo objetiva analisar o processo infeccioso do HPV e seus impactos na saúde da mulher de forma geral.

Caracterização do Hpv

A infecção pelo HPV é considerada uma IST que infecta pele ou mucosas e é transmitida

por meio do contato direto ou indireto com a área afetada. Do grego, “pápula” significa projeção ou saliência, e “oma”, tumorações. Portanto, a nomenclatura vigente faz referência às duas possíveis manifestações, clínica e subclínica do vírus. Características do HPV não cancerígeno, sendo mais frequentes os tipos 6,11,40,42,43,44,53,56,66 e 68, as lesões benignas (clínicas) formam condilomas acuminados, ou seja, verrugas na genital e ânus; enquanto o HPV cancerígeno, principalmente os tipos 16,18,31,33,35,39,45,51,52 e 58, desenvolvem as lesões subclínicas associadas ao câncer de colo de útero. Os vírus são comumente caracterizados como parasitas intracelulares obrigatórios, constituídos por proteínas e ácidos nucleicos, ou seja, não possuem toda a estrutura necessária para se multiplicarem sozinhos. Sendo assim, a multiplicação viral é dividida em duas etapas: a fabricação das partes constituintes dos vírions, e a união dessas partes, através de um processo de montagem (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2012).

A classificação dos papilomavírus baseia-se, então, na comparação das sequências de nucleotídeos do gene L1 e L2 em cada HPV. Essas proteínas (L1 e L2) são utilizadas pois estão diretamente relacionadas à imunogenicidade do vírus, além de carregarem determinantes antigênicos gênero-específicos (CÂMARA *et al.* 2003)

Os papilomavírus possuem tropismos pelo epitélio escamoso da pele (gênero *Betapapillomavirus*) e da mucosa (gênero *Alphapapillomavirus*). A replicação viral é restrita às células do epitélio escamoso e se inicia quando há exposição das células basais proliferativas através de microfissuras presentes no tecido. Assim, existem dois possíveis modos de replicação para o HPV: no primeiro, o vírus realiza apenas uma manutenção da infecção nas células basais, mantendo seu genoma em um baixo e

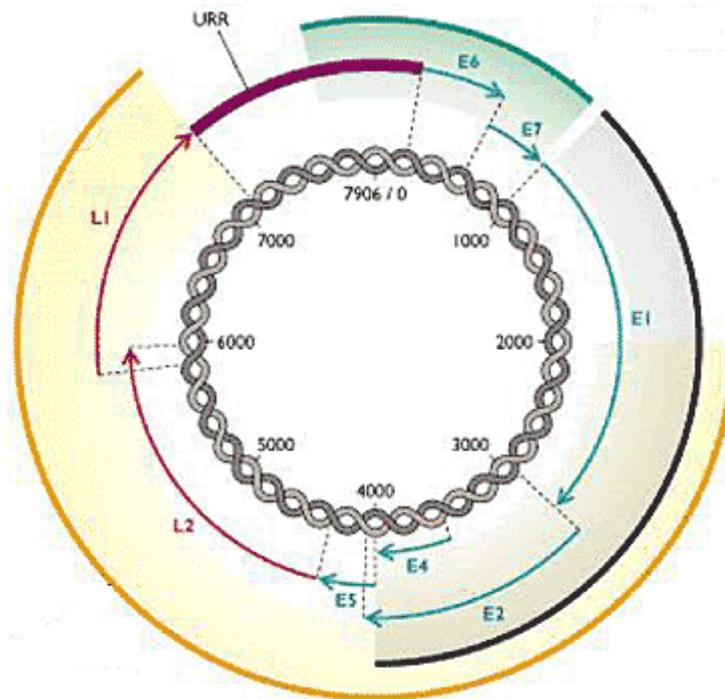
constante número de células; e, no segundo, ocorre a replicação vegetativa, na qual o DNA é replicado durante a fase S do ciclo celular, concomitante a célula hospedeira, espalhando seu genoma de forma mais rápida e intensa (CÂMARA *et al.* 2003).

Geneticamente, o papilomavírus se caracteriza pelo seu genoma circular, com cerca de 8000 pares de base, formado por DNA de dupla fita e diversas regiões. Consoante a isso, há a presença de uma capa proteica, denominada capsídeo, que engloba o genoma viral circular epissomal, este é formado pelas regiões: *LCR* (região de controle longo), porção codificadora que contém os promotores responsáveis pela regulação gênica e origem da replicação; *E-Early* (região precoce) na qual estão as proteínas não estruturais E1,E2,E4,E5,E6 e E7 que regulam a transcrição e replicação viral, além de controlarem o ciclo celular; e *L-late* (região

tardia) com as proteínas estruturais L1 e L2 responsáveis, respectivamente, por integrar a estrutura interna do capsídeo e pela imunogenicidade do vírus (**Figura 15.1**) (ZONTA *et al.*, 2012).

A organização proteica do HPV é estabelecida pelo alinhamento de duas regiões codificantes, separadas por um segmento regulatório não codificante do DNA viral. Desse modo, os genes E, são expressos imediatamente após a infecção, durante o ciclo replicativo do HPV e irão codificar proteínas diretamente envolvidas na indução e regulação da síntese de DNA viral. Sendo assim, genomas virais com mutações em E1, devido a uma deficiência na replicação viral e na transcrição de genes de expressão tardia, induzem a uma perda da capacidade de manutenção do estado epissomal do HPV (CÂMARA *et al.*, 2003).

Figura 15.1 Imagem representativa da organização genômica do vírus HPV



Legenda:Organização do genoma viral em aproximadamente 8000 pares de bases, divididas em três regiões, sendo elas: região de controle longo (LCR), região de controle tardio (L-Late) responsável pelos genes L1 e L2, e região de controle precoce (E-Early), responsável pelo genes E1,E2,E3,E4,E5,E6 e E7. **Fonte:**(LOPES, 2014).

Hpv e sua Importância no Desenvolvimento de Carcinoma

O carcinoma cervical, é um exemplo bastante prático de como uma infecção viral pode desencadear o processo cancerígeno estima-se que cerca de 80% da população feminina será infectada por algum tipo de HPV em algum momento da vida sexual, sendo que dentre as mulheres que já portam o vírus, 32% são acometidas pelos tipos cancerígenos 16 ou 18 (INCA, 2019). Nesse sentido, é possível perceber que grande parte das pessoas infectadas desenvolvem manifestações clínicas da doença de forma espontânea. Esse processo acontece pois os vírus possuem moléculas fusogênicas que são capazes de induzir as células a se fundirem, espalhando o material genético viral (DALMÁCIO *et. al.*, 2019).

Diante do exposto, nota-se que a infecção viral não desencadeia, necessariamente, o processo cancerígeno, pois o papilomavírus humano possui a capacidade de permanecer quiescente nas células sem evidenciar, de forma clínica ou histológica, a infecção devido aos baixos níveis de replicação viral. Entretanto, a diminuição da resistência imunológica do organismo pode estimular a manifestação e multiplicação viral, o que culmina no aparecimento de lesões em até 12 meses o acúmulo de mutações causadas pelo vírus é um processo lento, por isso, o tempo entre a multiplicação viral e a sintomatologia clínica é relevante (AMARO, 2017).

Processos Fisiológicos do Câncer

O ciclo celular pode ser separado em duas etapas: interfase, composta pelos períodos G1, G2 e S, que acontecem entre duas divisões sucessivas; e mitose, na qual a célula se divide e dá origem a duas células-filhas. É interessante ressaltar que a capacidade de divisão de cada

célula está diretamente relacionada ao seu papel no organismo, as células da camada basal da epiderme, por exemplo, têm proliferação mais rápida, devido a constante descamação superficial espontânea, e são particularmente importantes para as infecções por HPV, pois, não manifestam lesões tão rapidamente, o que pode interferir no período de latência do vírus (ROSA *et. al.*, 2009).

Nesse sentido, G1 é caracterizado pelo reinício da síntese de RNA e proteínas. Durante essa etapa, há um importante controle de proliferação que define se a célula segue o ciclo celular ou altera para um estado quiescente (G0), determinado por fatores de crescimento. O sinal de parada pode ser dado também pela proteína p53 que tem seus níveis aumentados em resposta a possíveis danos no DNA, a perda de função dessa proteína acarreta acúmulo de mutações no genoma, constantes instabilidades e, possivelmente, câncer. No período S tem-se um ponto de não retorno que culmina na divisão celular, então, em processos cancerígenos, devido às falhas de sinalização em G1, as mutações seguem através do ciclo celular e, alcançam a fase S em que há a replicação do material genético. Na última etapa, G2, há, novamente, pontos de checagem que buscam identificar possíveis anormalidades na replicação e enviam sinais negativos para o ciclo, bloqueando a mitose (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2012).

Todo o controle do ciclo celular feito durante a interfase é repassado pela mitose às células-filhas, seja ele portador de anormalidades ou não. Assim, quando a célula é incapaz de manter o autocontrole, o mecanismo de autodestruição programada apoptose é acionado. Mas, em situações de prevalência cancerígena, o mecanismo de auto eliminação é dessa-tivado e o ciclo celular permanece inalterado, ou seja, as células continuam se divi-

dindo e propagando as mutações adiante de forma a lesar seus tecidos adjacentes e alterar processos fisiológicos (BENADIBA, 2018).

A carcinogênese pode ser dividida em diferentes etapas. No estágio inicial, as células sofrem mutações em seus genes e passam a propagá-las através do ciclo celular devido a falha de seus sinais regulatórios, porém, sem que haja qualquer manifestação clínica. Na fase de promoção, a malignidade do tumor começa a aparecer, pois as células afetadas passam a se reproduzir com frequência maior que a normal e, com a influência dos oncopromotores, continuam a propagar as mutações, perdendo sua capacidade de diferenciação. Na progressão, último estágio carcinogênico, há a efetivação do câncer, como estrutura maligna irreversível com alta capacidade proliferativa em diversos tecidos (LIMA *et al.*, 2012; INCA, 2001). De acordo com (CÂMARA, 2003; SOUTO *et al.*, 2005) o ciclo biológico do HPV é dependente da diferenciação celular, e se inicia quando as partículas virais penetram na camada profunda da pele ou mucosa essa preferência acontece, pois, tais localidades possuem células menos diferenciadas do epitélio escamoso com atividade mitótica vigente. Em seguida, as células do epitélio estratificado passam a se diferenciar gerando células maduras que, ao produzirem células filhas, migram para a camada basal mais externa. As fissuras são importantes pois podem gerar uma reação inflamatória no tecido que assume um aspecto tumoral. Assim, elas permitem o acesso do vírus à maquinaria celular e, a partir do momento que o vírion adentra a célula pela interação das proteínas do capsídeo com receptores celulares, ele perde seu capsídeo e expõe o DNA às enzimas nucleares. Logo, o genoma viral se estabiliza na forma de elementos extracromossômicos no núcleo, dando início ao processo de expansão do material genético viral. As células da camada basal não

são lisadas pela produção de novos vírus, na realidade, atuam como reservatórios do genoma viral.

A Carcinogênese Associada ao Hpv

A carcinogênese é um processo maligno múltiplo influenciado tanto por modificações genéticas quanto epigenéticas decorrentes da alteração de proto-oncogenes e genes supressores de tumor, (SOUTO *et al.*, 2005)

As células malignas se diferenciam das células normais devido a sua capacidade aumentada de proliferação, de diferenciação, possível perda de função e a habilidade de sofrer metástase - quando células cancerígenas adentram outros tecidos que não o original e passam a desenvolver novos tumores. O carcinoma cervical escamoso (CCE), tipo de câncer causado pelo HPV, é aquele que tem início em tecidos epiteliais de revestimento presentes na mucosa cervical (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2012).

De forma geral, os tumores correspondem a formação de massas de tecido ocasionadas pela multiplicação celular exacerbada. Uma neoplasia que pode ser benigna ou maligna, sendo que as neoplasias benignas crescem de forma ordenada, lenta e bem delimitada, enquanto as neoplasias malignas atingem outros tecidos, podendo provocar, inclusive, metástase à distância (INCA, 2019).

As lesões causadas pelo papilomavírus humano podem provocar lesões benignas ou malignas, de acordo com o tipo de vírus, e através da verificação dos estados físicos do DNA-HPV podemos identificar se o genoma do vírus está no estado episossomal (extracromossomal), ou integrado. Nas lesões benignas o HPV encontra-se dentro do núcleo da célula hospedeira na forma episossomal, sem se integrar ao genoma da célula hospedeira, porém, em múltiplas cópias; e nas lesões malignas, o mate-

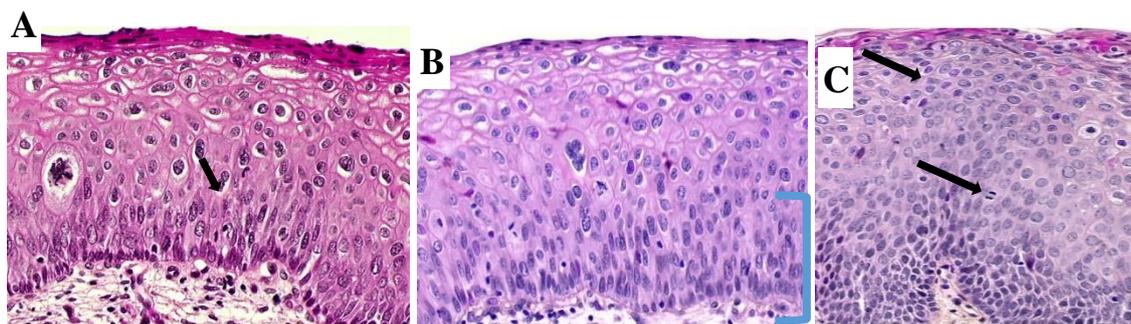
rial genético viral se encontra integrado ao genoma da célula hospedeira de forma estável, sem a capacidade de se replicação, entretanto, apto a alterar o ciclo celular (HAVRECHAK, 2002).

Os HPV de alto potencial oncogênico, especialmente dos tipos 16 e 18, são encontrados em três possíveis formas: A clínica - em que é possível visualizar, a olho nu, a lesão, e caracteriza-la clinicamente; A subclínica a identificação da presença de uma lesão é possível através de colposcopia, citologia e histologia; A latente - em que não há sintomatologia clínica, nem lesão visível pois o vírus encontra-se em estado quiescente na célula, mas seu material genético pode ser identificado através de técnicas de estudo molecular do DNA. (HAVRECHAK, 2002).

Os HPVs oncogênicos são frequentemente relacionados a carcinomas, e podem ainda ser classificados em neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) de baixo e alto grau de acordo com o nível das atipiasepiteliais. Na percepção histológica, as lesões pré-cancerosas da cérvix

se caracterizam por desorganização da arquitetura do epitélio escamoso, atipias nucleares, presença de células atípicas imaturas além da camada basal do epitélio e mitoses anômalas, de modo que as avaliações microscópicas de são imprescindíveis para detecção e classificação das lesões. Dessa forma, é possível observar que as células basais vão perdendo a diferenciação à medida que o grau da lesão aumenta. Em estágios iniciais da neoplasia, NIC I (**Figura 15.2-A**), as células ainda são bem diferenciadas e as alterações celulares são comumente encontradas no primeiro terço do epitélio, com poucas mitoses e anomalias nucleares mínimas. Em NIC II (**Figura 2-B**), as alterações celulares aumentam, afetando até dois terços inferiores do epitélio. Enquanto que, em NIC III (**Figura 15.2-C**), há uma desorganização ainda maior que pode afetar todo o epitélio escamoso, com a presença de mitoses anômalas e ausência de diferenciação, característica do processo carcinogênico (SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2003; LIMA, *et. al.*, 2012).

Figura 15.2 Imagem representativa da progressão das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC)



Legenda: **Figura A** – NIC I (lesão de baixo grau) evidencia leve desorganização estrutural do epitélio na porção inferior (SETA PRETA), e poucas mitoses anômalas, como destacado pela seta. **Figura B** – NIC II (lesão de alto grau) evidencia maior desorganização estrutural do epitélio com células imaturas presentes até o segundo terço do epitélio (COLCHETE) **C** – NIC III (lesão de alto grau) evidencia o alto grau de desorganização do epitélio, com células imaturas em quase toda a extensão do epitélio e presença de figuras mitóticas presentes além da camada basal, como evidenciado pela seta. **Fonte:** adaptado de IARC, 2004.

A NIC pode regredir, persistir ou progredir e se tornar um câncer invasivo, e as lesões intraepiteliais de alto grau estão associadas aos

HPV oncogênicos. O HPV-16 é detectado em cerca de 60% das NIC de alto grau, enquanto o HPV-18 está presente em apenas 5% delas, e

em cerca de 20% dos carcinomas escamosos invasivos. Apesar de ambos serem considerados papilomavírus de alto risco, a disparidade entre os dois pode ser explicada pela rápida evolução das lesões decorrentes do tipo 18, que já são de natureza invasiva quando diagnosticadas (KOSS & GOMPEL, 2006).

A Interação do Genoma do Hpv com a Célula Hospedeira

De acordo com (MARRARA & SANTOS, 2021), cerca de 80% da população feminina sexualmente ativa será infectada por algum tipo de HPV durante a vida e, ainda, 5% desses infectados irão desenvolver manifestações clínicas considerando que elas aparecem entre dois e oito meses após a infecção, mas o período de incubação viral pode ser de até 20 anos. O câncer de colo de útero caracteriza-se como uma patologia de desenvolvimento que apresenta diferentes formas de manifestação, contudo, quando se encontra em casos mais avançados, localmente invasivos, é capaz de despertar sintomatologia característica, como: sangramento vaginal intermitente ou após a relação sexual, secreção vaginal anormal e dor abdominal associada a queixas urinárias ou intestinais (INCA, 2019).

Assim, anterior às manifestações clínicas e a sintomatologia, ocorrem modificações intracelulares que interferem na homeostase do organismo para que o vírus possa se instalar. As células infectadas pelo HPV sofrem mutações alterações em seu DNA em genes específicos que são denominados proto oncogenes, estes são alvos virais pois são responsáveis pelo crescimento e diferenciação celular. Dessa maneira, a partir da alteração estrutural sofrida pelo proto oncogene devido a ação do agente invasor, há a formação de uma proteína anormal que sofre alteração na regulação de sua expressão, promovendo a multiplicação desordenada

e que levam ao aparecimento do câncer: o oncogene (HAVRECHAK, 2002).

De acordo com (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2012) os oncogenes são dominantes e não hereditários, e possuem diversos mecanismos de ação: é possível que codifiquem um fator de crescimento diretamente ou uma proteína que estimula a expressão do gene de fator de crescimento. Em resposta a esses fatores, proto oncogenes podem codificar proteínas que irão atuar como fatores de transcrição de DNA e proliferar células normais, já os oncogenes irão estimular continuamente a proliferação celular, característica do câncer. Além disso, esses genes são capazes de inibir a apoptose, e ainda de se expressar através de proteínas citoplasmáticas de modo a ativar, constantemente, receptores celulares, o que culmina em superativação celular. Ademais, os genes supressores de tumores ou antioncogenes possuem papel importante ao manter as células em G0 fora do ciclo celular, incapazes de se tornarem malignas. Dessa forma, os anti-oncogenes se constituem como um mecanismo de defesa do organismo, e, por isso, os tumores malignos são conhecidos por apresentarem mutações em diversos genes supressores ou pela ausência completa dos mesmos.

Em células saudáveis, a proteína p53 atua como defensora do material genético: o DNA danificado é impedido de seguir para a fase S até que seja corrigido, ou quando o erro é muito prejudicial, leva a célula a auto eliminação apoptótica (**Figura 15.3A**). Sendo assim, os níveis de acetilação da p53 aumentam em resposta ao estresse condição associada ao início e progressão cancerígena, ativando a sinalização de sobrevivência celular: interrupção do ciclo na tentativa de suprimir a formação do câncer (PIMENTA, *et al*, 2013). Na normalidade, pRb atua no controle da progressão do ciclo celular, na fase G1, permite a

proliferação e diferenciação das células, e inibe a função de diversas proteínas regulatórias que irão favorecer a progressão do ciclo (QUEIROZ, 2006). Em um câncer de colo uterino causado pela infecção de HPV, os anti-oncogenes mais afetados são pRb (proteína do retinoblastoma) e p53. Sabe-se que 50% dos tumores malignos humanos apresentam deleção ou mutação do gene p53 e que, devido a isso, são mais invasivos, capazes de gerar metástases com maior facilidade, aumentando a gravidade da doença (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2012).

Logo, após a infecção viral, os genes E1 serão os primeiros a serem expressos, juntamente com E2, e irão agir independentemente nos sítios de ligação na origem da replicação. Entretanto, é possível que haja uma interação entre essas proteínas, formando o complexo E1-E2 que auxilia na replicação viral devido a atividade ATPase e DNA helicase presente no gene do papilomavírus; somado a isso, o gene E2 completa o complexo ao ser um fator determinante na regulação dos oncogenes E6 e E7. Dessa forma, E2 se une ao DNA celular através de dímeros específicos da sequência 5'-ACCG-NNN-CGGT-3', que é encontrada diversas vezes na região LCR do genoma viral, e é responsável por atuar como um forte fator transcrricional (RODRIGUES & SOUSA, 2015).

A via ubiquitina-proteossomo é bastante discutida por (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2012) por ser a principal responsável pela degradação seletiva de proteínas e, consequentemente, ser utilizada no mecanismo viral para inativação dos genes supressores de tumor. Isto posto, as proteínas E1, E2 e E3 atuam em sequência, para facilitar a interação entre a ubiquitina e a proteína-alvo. Nos casos de HPV oncogênico, as principais proteínas a serem degradadas são p53 e pRb (**FIGURA 15.3-B**). Desse modo, a ação sequencial dessas enzimas

é importante pois a via de proteossomos está relacionada no processo de replicação e transcrição do DNA, e à regulação do próprio ciclo celular. Assim, a ativação da atividade proteolítica pode estimular a progressão cancerígena.

Há também, a formação de outro complexo, composto pelos genes E1 e E4, com o intuito de facilitar a multiplicação viral, através da inibição do processo apoptótico e da estimulação da replicação do DNA viral. Essa união acontece a partir da transcrição do RNA do trecho C-terminal de E1 e E4, irá preceder a síntese de proteínas do capsídeo, e também atuar na liberação do vírus, pois, a desregulação proposta por esses genes faz com que a célula infectada se torne mais fraca e mais suscetível ao controle viral. Adicionalmente, a proteína E5 possui papel relevante decorrente da estimulação mitogênica, ou seja, é capaz de atuar em conjunto com fatores de crescimento, em especial EGF (*epidermal growth factor*) fazendo com que eles se acumulem no meio celular e estimulem o processo de mitose de forma prolongada. Assim, a proteína E5 é importante no estágio inicial da carcinogênese por permitir a proliferação viral e, por isso, tem altos níveis de expressão em neoplasias intraepiteliais, como a causada pelo HPV (CÂMARA *et al.* 2003).

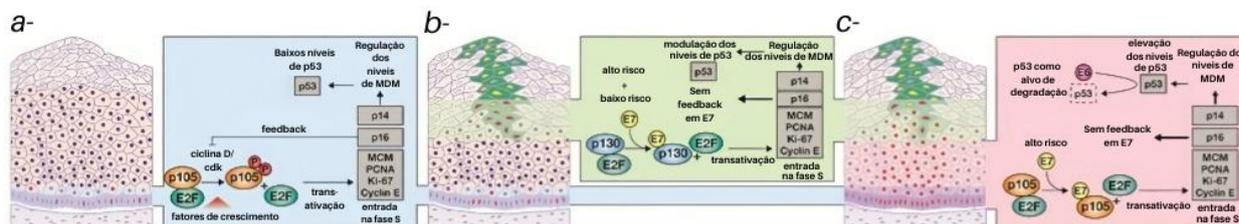
Ainda de acordo com os estudos de (CÂMARA, 2003; SOUTO *et al.*, 2005) as proteínas E6 e E7 são as responsáveis pelo caráter oncogênico dos HPV do tipo 16 e 18, pois são capazes de se ligar aos anti-oncogenes p53 e pRb. O gene E6 é capaz de inativar, por degradação, a proteína p53 pela via da proteólise, mediada pela ubiquitina (**FIGURA 3C**). O mecanismo de ação proposto é justamente um dos responsáveis pela progressão tumoral, pois um polipeptídeo associado à E6, passa a atuar como a enzima ubiquitina-ligase, unindo

a ubiquitina à p53, para degradá-la. Assim, a degradação da p53, leva a instabilidade celular e desequilíbrio do ciclo, culminando no acúmulo de mutações oncogênicas. De forma semelhante, a proteína E7 tem papel fundamental na carcinogênese, pois é capaz de se ligar ao gene supressor de tumor pRb, interromper a regulação do ciclo celular de G1 para S, e estimular continuamente a expressão dos genes responsáveis pela divisão celular. Esse processo acontece, pois, a proteína viral quando fosforilada forma um segundo sítio ativo de ligação à pRb, que irá se ligar ao anti oncogene, liberando o fator de transcrição E_2F que antes estava ligado a pRb. Após ativado pela influência da proteína viral, o fator de transcrição começa a transcrever os genes responsáveis pela divisão celular. A ativação dos mecanismos celulares de replicação do DNA é importante

para que a amplificação do genoma viral seja possível.

Portanto, outro ponto importante dentro das proteínas virais, é que, assim como há a formação de complexos entre os genes (E1-E2; E1-E4), é possível que a expressão de determinada proteína influencie na frequência das demais. Sendo assim, a expressão de E2 impacta diretamente na diminuição da expressão das proteínas oncogênicas. Então, quando o DNA viral se integra a célula, e o gene E2 é rompido, as proteínas E6 e E7 têm sua expressão diminuída e perdem a influência inibitória exercida por E2, logo, passam a se expressar em maior quantidade induzindo o processo de imortalização celular decorrente da carcinogênese provocada pelos HPV de alto risco (CÂMARA *et al.*, 2003).

Figura 15.3 Imagem representativa da regulação da proliferação do ciclo celular viral em tecido infectado pelo HPV



Legenda: FIGURA A – tecido sem infecção. A proliferação celular acontece apenas nas camadas basal e parabasal, estimulada pelo fator de crescimento E_2F que controla a ação das ciclinas e pRb, possibilitando a progressão para a fase S e a degradação da p53. **FIGURA B** – infecção por HPV de baixo risco. Os oncogenes E6 e E7 estimulam alteração, acima da camada basal, no ciclo celular, mas não a proliferação, permitindo a amplificação do genoma do vírus em infecções de baixo e alto risco. Os fatores de crescimento ainda são capazes de estimular a proliferação celular no epitélio não infectado. **FIGURA C** – infecção por HPV de alto risco. A expressão dos oncogenes E6 e E7 estimula a alteração celular e proliferação nas camadas inferiores e médias, ocasionando neoplasias. Nas camadas superiores, também há atuação dos oncogenes estimulando a amplificação viral. Há ausência de inibição da progressão do ciclo celular, o que compromete a degradação da p53 e aumenta seus níveis, porém, a ação excessiva da p53 é combatida pela proteína E6 viral. **Fonte:** adaptado de (DOORBAR, 2012).

Em suma, o genoma viral é composto por diversas proteínas que têm papel fundamental no desenvolvimento das lesões intraepiteliais de alto grau, desde o primeiro contato infeccioso até a instalação do câncer em si. E1 e E2 atuam no controle da regulação da expressão do

papiloma vírus, e no controle da expressão de E6 e E7, que são os genes responsáveis pelo surgimento dos tumores benignos e malignos; enquanto E4 e E5 possibilitam a multiplicação viral no meio celular.

Imunologia e Prevenção

É necessário que se entenda quais fatores de risco estão associados à progressão da lesão intraepitelial causada pelo HPV e ao contágio, pois a grande maioria das mulheres tendem a ter contato com o vírus após o início da vida sexual e a se infectar. Porém, mesmo infectadas, a probabilidade de desenvolvimento do câncer de colo de útero é pequena, o que sugere que fatores adicionais devem agir em conjunto com o vírus para desenvolver a doença (RODRIGUES & SOUSA, 2015). As células com presença dos oncogenes E6 e E7 não estão imortalizadas em um organismo infectado, portanto, há a necessidade de moduladores virais, ou cofatores, que estimulem, em conjunto com o vírus, a transformação celular. Dentro os principais fatores destacados nessas associações estão: tabagismo, presença de outras IST's, uso prolongado de contraceptivos orais, paridade, fatores genéticos e alimentação (CÂMARA *et. al.* 2003).

Além disso, outro fator a se considerar é o período de latência e persistência viral. O processo cancerígeno acontece em conjunto com a defesa imunológica do organismo, o que faz com que, ao mesmo tempo que o genoma viral tenta se replicar, as células do sistema imune atuem atacando o agente infeccioso em uma tentativa de interromper a proliferação viral no organismo. Nesse sentido, o acúmulo de mutações é um processo lento e constitui o que se conhece por "período de latência" etapa em que o vírus está presente no organismo, se multiplicando, porém sem desenvolver manifestações clínicas que indiquem sua presença, esse período explica por que a taxa de contágio pelo HPV é tão alta e também porque os casos de carcinoma cervical têm maior incidência na população adulta e idosa (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2012). A infecção crônica por si só já indica falha no sistema imunológico do

hospedeiro, em conjunto a isso, fatores como longo período de latência, alto índice de regressão espontâneas e a média da idade de pacientes infectadas (32 anos) ser menor à média de pacientes com NIC III (43 anos), também sugerem a necessidade de fatores adicionais para desenvolvimento e consolidação da infecção (ROSA, *et. al.*, 2009).

Dentre os cofatores na evolução da neoplasia cervical infecção (ROSA, *et. al.*, 2009) destacam o uso prolongado de contracepção hormonal pois, conforme maior a quantidade de anos de uso, maiores as chances de desenvolver o carcinoma. Entretanto, o mecanismo que relaciona esses fatores ainda não está bem esclarecido, mas acredita-se que os hormônios sejam capazes de promover a integração do DNA viral ao hospedeiro através da desregulação das proteínas E6 e E7, principalmente no HPV-16, que irão inibir a ação da p53 e das células de Langherans (células apresentadoras de antígeno). Ainda no contexto hormonal, a paridade é classificada como um fator de influência no desenvolvimento de câncer cervical, pois as trocas hormonais provocadas pela gestação podem estar associadas à persistência ou progressão do HPV. Existe a possibilidade, ainda estudada, de que a resposta imune-humoral contra o vírus seja menor durante a gestação, pois a soro reatividade é mais alta em mulheres que não estão grávidas.

Nesse sentido, as coinfeções entram como fator fundamental de influência no desenvolvimento das lesões intraepiteliais de colo uterino pois estão diretamente relacionadas à sobrecarga do sistema imune. A presença de outra IST pode induzir inflamação da cérvix uterina, o que facilita o aparecimento de lesões teciduais, deixando o tecido mais suscetível a outras infecções pela diminuição da imunidade celular local. Ademais, a imunossupressão também interfere na susceptibilidade do indivíduo ao HPV pois, o HIV, por exemplo, causa alte-

ração na imunidade celular devido a diminuição do número de células de Langherans, dos linfócitos CD4+ e plasmócitos, e aumento dos linfócitos CD8+. Assim, o risco de um indivíduo imunossuprimido desenvolver câncer de colo de útero pela infecção por HPV está diretamente relacionado ao grau de imunodeficiência causado pelo HIV no momento da infecção, devido a diminuição da resistência imunológica que provoca multiplicação viral e desenvolvimento de lesões (HAVRECHAK, 2002; ROSA *et. al.*, 2009).

De acordo com os estudos de (ROSA *et. al.*, 2009) os principais fatores imunológicos atuantes responsáveis pelo reconhecimento viral são os linfócitos TCD4+, TCD8+ e as células de Langherans. Esses possuem correlação direta e atuam em conjunto em defesa do organismo pois as células de Langherans são apresentadoras de antígeno que irão ativar os linfócitos TCD4+, os linfócitos TCD8+ citotóxicos e macrófagos. Então, após ser exposto ao sistema imune, o vírus é fagocitado e processado pelas células apresentadoras de antígeno, para depois se associar às moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) e, em seguida ser apresentado aos linfócitos T específicos. A ação das células de Langherans é imprescindível durante a infecção pois elas estão localizadas na camada basal e intermediária, nas quais o vírus tende a prevalecer e se multiplicar é possível estabelecer que a quantidade dessas células presentes no tecido afetado é inversamente proporcional ao grau de severidade das lesões causadas pelo vírus (ROSA, *et al.*, 2009). Somado a isso, tem-se outro fator importante na determinação da prevalência cancerígena: a idade. Estudos mostram que a idade da paciente tem influência sobre a forma como o sistema imunológico reage à infecção pelo HPV, pois o envelhecimento está diretamente relacionado à quantidade ativa de células de Langherans capazes de atuar nessa defesa primária ao vírus.

Assim, observa-se uma diminuição da quantidade média dessas células em mulheres a partir de 30 anos, o que predispõem a gênese do câncer de colo uterino (ROSA, *et. al.*, 2009). Logo, entende-se que, o desenvolvimento de CCU é dependente, não só da presença e atuação viral, mas da influência de fatores de risco e da atuação do sistema imune do hospedeiro.

Ressalta-se a existência de duas formas de prevenção ao HPV: primária, por meio de vacinas; e secundária, através da realização de exames preventivos. Atualmente, há utilização de duas vacinas no Brasil contra o papilomavírus humano: Gardasil (quadrivalente, confere proteção contra os tipos 6, 11, 16 e 18) e Cervarix (bivalente, confere proteção contra os tipos 16 e 18) que são disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) entre meninas de 9 a 13 anos, pois considera-se essa faixa etária como a de maior benefício em relação a produção de anticorpos, e a de menor exposição ao vírus por meio de relações sexuais (INCA, 2019). Ambas as vacinas contêm a proteína L1 do capsídeo viral, mas sem o DNA do vírus, e são capazes de induzir o sistema imune a se proteger contra os tipos específicos de HPV, porém atuam de maneira diferente. Enquanto a Gardasil induz a alta produção de anticorpos anti-HPV 18 durante três anos, a Cervarix induz a produção de anticorpos anti-HPV 16 e 18 durante cinco anos (BRUM & ANDRADE, 2020).

Portanto, o HPV está diretamente relacionado à gênese de lesões pré-malignas do colo do útero por ser capaz de interferir no funcionamento do ciclo celular e na efetividade das células imunes. Além disso, a prevenção do CCU, através de acompanhamento médico e da vacinação, é extremamente importante para evitar que a incidência da doença aumente. Por isso, os fatores de risco associados devem ser estudados pela comunidade científica e evita-

dos pela população em geral, e a vacinação reforçada pelo SUS devido a sua eficácia no combate à doença. Assim, mais estudos são necessários para que seja possível compreender por que o CCU continua sendo um dos cânceres

de maior prevalência no Brasil, mesmo com o entendimento de como o vírus atua, quais os fatores imunes relacionados, os comportamentos de risco e vacinas preventivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARO, S.M. Diversidade de metilação no DNA de HPV16 e HPV18 em carcinomas cervicais invasivos. Rio de Janeiro, Brasil, 2017.

BENADIBA, M. Análise da expressão de proteínas envolvidas no controle do ciclo celular, apoptose, angiogênese, invasão e migração de células C6 in vitro e in vivo após o tratamento com ácido linolênico (GLA) e com um novo complexo dirutênico contendo ibuprofeno. São Paulo, Brasil, 2018.

BRUM, J. & Andrade, V.R. O envolvimento do papilomavírus humano no câncer do colo de útero: artigo de revisão. Revista interdisciplinar em ciências da saúde e biológicas, p. 67, 2020.

CAMARA, G. *et al.* M. Os papilomavírus humanos - HPV: carcinogênese e imunogênese. Univeritas Ciências da Saúde, p. 159, 2003.

DALMACIO, N. *et al.* Percepção da mulher com HPV e seu autocuidado. Rev. enferm. UFPE online, p. 1, 2019.

DOORBAR, J. *et al.* The biology and life-cycle of Human Papillomaviruses. Elsevier, p. 55, 2012.

GUERRA, M. *et al.* Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Revista brasileira de cancerologia, p. 227, 2005.

HAVRECHAK, G.C. O Papiloma Vírus Humano (HPV) e a sua influência no Câncer de Colo de Útero. Brasília, 2002.

INCA. Câncer de Colo de útero. Em INCA, Estimativa 2020 Incidência de câncer no Brasil, Rio de Janeiro, p. 39, 2019.

JUNQUEIRA, L. & CARNEIRO, J. Biologia Celular e Molecular. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2012.

KOSS, L. & GOMPEL, C. Introdução à Citopatologia Ginecológica com Correlações Histológicas e Clínicas. São Paulo, ROCA, 2006.

LIMA, D.N.D.O. Atlas de Citopatologia Ginecológica. Ministério da Saúde; CEPESC. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_citopatologia_ginecologica.pdf/. 2017.

LOPES, L.V.D.A. Análise da expressão das proteínas MCM7 e L1 do HPV como biomarcadores de diagnóstico de ASC-US e lesões escamosas intraepiteliais cervicais por meio de técnica de citologia em meio líquido [Tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2014.

MARRARA, É. & SANTOS, L. Caracterização socioepidemiológica da população acometida pelo HPV e as dificuldades no manejo da doença. Arquivos médicos, 2021.

PANCERA, T. & SANTOS, G. Epidemiologia molecular da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e câncer cervical no Brasil: revisão integrativa. Revista de patologia do Tocantins, p. 79, 2018.

PIMENTA, V.S. *et al.* Papel da proteína na proliferação neoplásica. Enciclopédia Biosfera, (1992,2007), p. 53, 2013.

PINTO, V. *et al.* Aspectos epidemiológicos e citológicos de infecções pelo papilomavírus humano (HPV) em adolescentes: uma revisão. Revista Científica do ITPAC, 2012.

QUEIROZ, L.B. Avaliação da expressão das proteínas p53 e pRb em carcinoma escamocelular e papilomas orais pelo método imuno-histoquímico [Tese]. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2006

ROCHA, M. *et al.* Presence of HPV DNA in extracellular vesicles from HeLa cells and cervical samples. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Issue 4, v. 38, p. 159, 2020.

RODRIGUES, A. & SOUSA, J. Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico. Revista de epidemiologia e controle de infecção, p. 197, 2015.

ROSA, M.I. *et al.* Papilomavírus humano e neoplasia cervical. Cad. Saúde Pública, p. 953, 2009.

SELLORS, J.W. & SANKARANARAYANAN, R. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: Manual para principiantes, 2003. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=2/>. Acesso em: 10 fev, 2022.

SOUTO, R. *et al.* O Papilomavírus Humano: um fator relacion, (03 de Maio de 2005).

UCHIMURA, N. *et al.* Fatores biocomportamentais e as alterações no número de células de langerhans. Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia, p. 289, 2004.

USP, J.S.C. oferece tratamento para lesões causadas pelo HPV. 2017. Disponível em: <https://jornal.usp.br/?p=88760>. Acesso em: 02 de mar. 2022.

ZONTA, M.A. *et al.* Infecção oral pelo HPV em mulheres com lesão escamosa de colo uterino no sistema prisional da cidade de São Paulo, Brasil. Braz.J, 2012



Capítulo 16

ABORDAGEM SOBRE HISTERECTOMIA E LESÃO DE URETER

LAÍS ASSUNÇÃO VILEFORT¹
DANIELLE LIMA DA COSTA²
JOÃO ADRIEL RODRIGUES GOMES²
LETÍCIA MARIA BARBOSA PINTO²

¹Medica– Graduada pela Faculdade de Minas de Belo Horizonte, FAMINAS BH

²Discente– Medicina da Faculdade de Minas de Belo Horizonte, FAMINAS BH

Palavras-chave: Histerectomia; Ureter; Trato urinário.

INTRODUÇÃO

Existem diversas doenças que acometem o trato genital feminino, sendo algumas possíveis de serem tratadas apenas com uso de medicamentos. Contudo, em alguns casos, a depender do estágio de evolução da doença é necessária a intervenção cirúrgica. Há muitas divergências tanto entre os profissionais médicos quanto na literatura na escolha pelo tratamento conservador ou cirúrgico. Porém, a frequência de cirurgias para tratar doenças ginecológicas é bastante elevada e isso pode ser explicado pela baixa morbimortalidade do procedimento (PILLARISSETTY & MAHDY, 2021).

São cinco grupos de indicações para a histerectomia, sendo eles: sangramentos uterinos anormais, algias pélvicas, leiomiomas uterinos, prolapso dos órgãos pélvicos e doença maligna e pré-maligna envolvendo o útero. Apesar de se enquadrar em um desses grupos, a paciente deve ser avaliada de forma individualizada e com cautela quanto à indicação do procedimento (CARUGNO & FATEHI M, 2021).

A histerectomia preenche o segundo lugar no ranking de procedimentos cirúrgicos ginecológicos mais realizados em mulheres no período fértil nos países de alta renda, ficando atrás apenas de partos cesarianos. É estimado que cerca de 20 a 30% das mulheres um dia precisará ser submetida a este procedimento até a sexta década de vida (SILVA *et al.*, 2010).

Anualmente centenas de mulheres passam por histerectomia nos Estados Unidos da América (EUA), sendo um total de mais de 400.000 intervenções por ano no país. A incidência também é bastante elevada em países como Canadá e Alemanha, ultrapassando um número de 350 a cada 100.000 mulheres. Em contrapartida, em países como Portugal, Espanha, Israel e Dinamarca as taxas são menores, sendo

um número aproximado de 200 a cada 100.000 mulheres por ano (SILVA, *et al.*, 2010).

Apesar de ter uma baixa morbimortalidade associadas ao pós cirúrgico de retirada do útero, este procedimento pode envolver uma série de complicações, sendo um exemplo, mesmo que pouco frequente, a lesão do trato urinário, podendo levar a um quadro de insuficiência renal com necessidade de nefrectomia do rim afetado. Diante de sua baixa ocorrência, os traumas ureterais, quando ocorrem, precisam ser estudados para ampliar os conhecimentos acerca do problema e minimizar sua evolução, evitando dessa forma desfechos desfavoráveis (MURTA *et al.*, 2000).

Diante da alta incidência de realização de histerectomias e tendo em vista a possibilidade de intercorrências relacionadas ao trato urinário, este capítulo teve por objetivo identificar o risco de lesão urológica associado a esse procedimento.

Rotinas Cirúrgicas para Histerectomia Total Via Abdominal

Assim que a paciente da entrada no bloco cirúrgico são dados os primeiros passos para a realização do procedimento: a paciente deve ser posicionada em decúbito dorsal, deve ser realizado um exame físico após o procedimento anestésico para que se determine a via de abordagem cirúrgica, realizar sondagem vesical, assepsia abdominal e em região genital, montagem da mesa cirúrgica e dos cirurgiões e por fim posicionamento dos campos estéreis (CARUGNO & FATEHI, 2021).

Os próximos passos cirúrgicos para histerectomia via abdominal após ser feita a incisão na pele da paciente e a entrada na cavidade são: dissecação dos ligamentos largos e laqueação dos ligamentos redondos, dos vasos uterinos e

demais ligamentos do útero. A laqueação dos ligamentos redondos é realizada com a colocação de uma pinça hemostática curva e longa em cada corno uterino, possibilitando a elevação do útero e prevenindo sangramentos de retorno. Com o aumento do corte, ocorre a dissecação dos demais ligamentos do útero até o nível da artéria uterina (MARQUES & MOTA, 2010).

O ureter é facilmente identificado no trajeto da artéria ilíaca externa, perto de sua bifurcação, exatamente quando ela cruza a artéria ilíaca comum. Para a visualização direta do ureter a melhor conduta é realizar a dissecação do retroperitônio e isso tem a finalidade de prevenir de maneira mais eficaz a sua lesão. Os vasos do ligamento largo assim como os vasos uterinos e a artéria ilíaca interna, eles podem ser confundidos com o ureter quando é utilizada apenas a técnica de palpação, o que firma a importância da visualização direta dessa estrutura (CRUZ & BUCHANAN, 2017).

Quando os ureteres estão expostos e sendo visualizados de forma adequada, as pinças podem ser colocadas apenas nos vasos tranquilamente e não no próprio útero. Deve ser colocada uma pinça curva de forma perpendicular à artéria uterina, ao nível da união do segmento uterino inferior com o colo do útero. A ponta da pinça deve ser posicionada de forma a ficar adjacente ao útero, no local de estreitamento anatômico. A artéria uterina é seccionada e laqueada e isso deve ser repetido do lado contralateral (COSTA & COSTA, 2017).

Miomas e Histerectomia

Classificados como tumores benignos, os leiomiomas uterinos são originados a partir de células musculares lisas, contendo maior quantidade de matriz extracelular e são envoltos por uma pseudocápsula de tecido areolar. A escolha da terapêutica para essas pacientes é importante

avaliar a localização e o tamanho desses tumores (DONNEZ & DOLMANS, 2016).

Comumente, o tratamento de escolha para pacientes com miomatose é cirúrgico. Contudo, a decisão de iniciar ou não esse tratamento mais invasivo deve ser individual e baseada em alguns fatores como as manifestações clínicas apresentada pela paciente e o desconforto causado por esse quadro clínico, avaliação das chances de aumento ou redução dos tumores e planos obstétricos futuros (CRUZ & BUCHANAN, 2017).

Ao optar pelo tratamento cirúrgico, a idade da paciente também deve ser avaliada e levada em consideração, assim como a necessidade de manipulação hormonal. Esse tratamento cirúrgico por histerectomia é definitivo e, além de acabar com a sintomatologia da paciente, reduz a chance de problemas futuros. Por outro lado, é possível um tratamento alternativo via miomectomia, entretanto, não atende a todas as situações e não exclui a chance de manifestações relacionadas à doença futuramente (CRUZ & BUCHANAN, 2017).

Os miomas são, normalmente, classificados de acordo com a sua localização no útero. São chamados de intramurais as tumorações que surgem no interior da parede uterina. Os submucosos são aqueles que estão localizados abaixo do endométrio. Já os subserosos, como o próprio nome sugere, se desenvolvem na camada serosa do útero (DONNEZ & DOLMANS, 2016).

A cirurgia para retirada do útero é o tratamento de escolha em alguns casos como: início de quadro de sintomas que geram grande desconforto, mulheres que já possuem o número de filhos desejados, mulheres que possuem diversos tumores e para aquelas que desejam uma terapêutica definitiva (CARUGNO & FATEHI M, 2021).

Ao optar pelo tratamento definitivo, o próximo passo necessário a ser tomado é definir o tipo de histerectomia a ser realizada e qual será a via de escolha para realização do procedimento. Porém, a escolha da via cirúrgica depende de uma série de fatores, como por exemplo: cirurgias abdominais ou pélvicas prévias, o tamanho do útero, o grau de evolução dos tumores, doenças associadas, preferência da mulher, disponibilidade de materiais do hospital e técnica de maior afinidade do médico (PILLARISSETTY & MAHDY, 2021).

Nos casos em que foram realizados a histerectomia para o tratamento de leiomiomas foi observado diminuição de dores abdominais, controle de sangramentos volumosos e a redução de sintomas depressivos e de ansiedade. Nos casos das pacientes que são jovens e ainda sem filhos, o tratamento definitivo deve ser analisado de forma criteriosa, mesmo em caso de uma sintomatologia significativa, uma vez que eliminar por completo a possibilidade da maternidade pode acarretar à mulher uma série de problemas emocionais e sociais futuros (CARUGNO & FATEHI, 2021).

Existem três tipos básicos de histerectomias: subtotal, total e radical. A subtotal, também chamada de parcial ou supracervical é aquela na qual não ocorre a retirada do colo do útero. A total é a que envolve a remoção de corpo e colo uterinos. A radical, por sua vez, é quando também são removidos paramétrios e porção superiores da vagina além da retirada do corpo e do colo. Em alguns casos, a histerectomia pode envolver a retirada das tubas uterinas, a chamada salpingectomia, ou dos ovários, a chamada ooforectomia, também nomeada de salpingoforectomia (COSTA & COSTA, 2017).

Para a realização desse procedimento cirúrgico, as vias de abordagem mais importantes são: via abdominal por laparotomia, via vaginal

e via abdominal laparoscópica. Na laparotomia o útero é removido através de uma incisão na parte inferior do abdome. Na via vaginal o útero é removido pelo canal vaginal. Já na laparoscopia, o procedimento é feito com auxílio do vídeo através de pequenos cortes no abdome e, nesse caso, a retirada do útero pode ser subclassificada ainda em histerectomia vaginal assistida por laparoscopia ou histerectomia total laparoscópica (CRUZ & BUCHANAN, 2017).

Relações Anatômicas do Útero com o Ureter

A artéria uterina é definida com um comprimento de cerca de 13 a 15 cm, com origem na artéria ilíaca interna e fim ao nível do corno do útero. Ela tem trajeto na pelve, em sua porção lateral e, posteriormente, segue para dentro do ligamento largo e desce em direção ao colo uterino. O ureter, por sua vez, cruza a artéria uterina por trás, com cerca de 2 cm de distância do colo do útero (MARQUES & MOTA, 2010).

Em seguida, a artéria uterina passa por trás do ligamento redondo e emite alguns ramos, sendo eles: artérias ovarianas internas, artérias tubárias internas e ramo profundo do útero. Durante seu trajeto na pelve feminina, ela ainda emite ramos colaterais uretrais, cervicovaginais, vesicais inferiores, uterinos e também um ramo para o ligamento redondo do útero (MARQUES & MOTA, 2010).

Ao longo de todo o trajeto ureteral podem ocorrer lesões ureterais durante uma cirurgia pélvica. O curso do ureter na pélvis deixa um considerável risco de lesão durante os procedimentos cirúrgicos ginecológicos, principalmente durante as histerectomias. É importante ressaltar que cerca de dois terços de todos os traumas cirúrgicos abertos estão associados ao ureter e são relatados como resultado de cirurgias ginecológicas (COSTA & COSTA, 2017).

Lesão de Ureter na Histerectomia

Existem quatro tipos de lesões traumáticas do ureter durante um procedimento cirúrgico: esmagamento do ureter; ligadura do ureter; angulação do ureter com obstrução secundária e transecção do ureter, podendo lesão parcial ou completada um destes tipos. Cerca de 75,6% ocorrem em sua porção distal, 17,1% em seu terço médio e 7,3% em sua porção proximal. A maior parte dos problemas ureterais associados a cirurgias ginecológicas ocorrem em sua porção distal devido à proximidade do ureter distal com os vasos uterinos. É mais frequente a lesão do ureter esquerdo, sendo cerca de 59,8% dos casos. O ureter direito é lesado em aproximadamente 36,6% dos casos e há lesão bilateral em 3,6% dos casos (CHALYA *et al.*, 2015).

Muitas vezes as lesões uretrais não são identificadas e isso ocorre devido a um processo de compensação da função renal que ocorre de forma contralateral e à ausência de sintomatologia dos pacientes afetados. Sendo assim, as estatísticas sobre sua incidência associada à histerectomias podem não refletir a realidade. O diagnóstico no intraoperatório com reparo imediato ocorre em apenas um terço das lesões ureterais. Existem algumas condições que favorecem a lesão dos ureteres sendo elas: aumento das dimensões uterinas hemorragia, cirurgias pélvicas prévias, obesidade, endometriose e neoplasias malignas (PAICK *et al.*, 2003).

Esse tipo de lesão pode ocorrer em quatro regiões: no local onde o ureter passa atrás da artéria uterina, sendo esta a localização mais comum de lesões; próximo do ligamento infundíbulo pélvico; ao longo do trajeto do ligamento largo e logo abaixo da artéria uterina, onde o ureter passa entre a parede vaginal anterior e a base da bexiga (TULLINGTON & BLECKER,

2021). Nos casos de histerectomia total por via laparoscópica, as lesões de ureter são menos frequentes, sendo seguida por via vaginal e, com maior incidência, por laparotomia. (VAKILI *et al.*, 2005).

Manifestações Clínicas Possíveis da Lesão de Ureter

Em pacientes com trauma ureteral, os sinais clínicos que surgem podem variar de acordo com o tipo, a extensão e, principalmente, o tempo de diagnóstico da lesão, sendo que o atraso nesse diagnóstico contribui para piora das manifestações clínicas. Como cerca de 25 a 45% das pacientes podem permanecer completamente assintomáticas, é difícil identificação da lesão ureteral, uma vez que é comum não apresentar nem mesmo alterações microscópicas ao exame de urina (YELLINEK *et al.*, 2018).

Os casos em que ocorre lesão bilateral são mais rapidamente identificados, uma vez que o paciente cursa com anúria no pós-operatório precoce. Quando há obstrução unilateral, o que é mais comum de ocorrer, o paciente pode apresentar manifestações clínicas associadas à lesão do trato urinário (YELLINEK *et al.*, 2018).

Nesses casos de lesão ureteral unilateral a paciente pode ser assintomática ou apresentar sintomas como dor lombar e em flanco; fístulas ureterovaginais e até mesmo surgimento de tumoração na região renal do ureter acometido devido à hidronefrose volumosa. Em casos de pacientes com sintomas característicos de acometimento ureteral, elas devem ser direcionadas para realizarem exames de imagem como ultrassonografia de rins e vias urinárias, urografia excretora ou tomografia computadorizada com contraste para que possa ser estabelecido um diagnóstico de maneira mais precisa (TAQI *et al.*, 2017).

Existem alguns casos que cursam com extravasamento de urina para a cavidade abdominal. Isso pode levar a um quadro de peritonite, assim como o surgimento de tumoração local por acúmulo de líquidos. É indicativo de transecção do ureter quando há a presença de fístula urinária que drena através da cicatriz cirúrgica ou da vagina. Nesse caso, as manifestações clínicas, normalmente, surgem apenas a partir da segunda semana de pós-operatório (TULLINGTON & BLECKER, 2021).

As lesões ureterais podem ser classificadas quanto ao grau de acometimento da estrutura. Ela é classificada em grau I quando há contusão ou hematoma sem desvascularização do ureter; em grau II quando ocorre laceração com menos de 50% de transecção ureteral; em grau III quando há laceração superior a 50% de transecção ureteral; em grau IV, quando a laceração ocorre com transecção completa e desvascularização menor que 2cm do ureter e; em grau V quando a laceração ocorre com avulsão e desvascularização a mais de 2cm do ureter (GILD *et al.*, 2018).

Para identificação de trauma ureteral, o melhor exame, atualmente, é a pielografia retrógrada ou ascendente. Esse exame, apesar de ser de difícil realização, permite o diagnóstico e quantificação da lesão. Um excelente método para avaliação do traumatismo de ureter é a urografia excretora também. A tomografia computadorizada, por sua vez, além de possibilitar a avaliação das lesões ureterais, permite a visualização do retroperitônio, facilitando a

identificação de hematomas e coleções líquidas quando presentes (YELLINEK *et al.*, 2018).

Tratamentos para Lesão Ureteral

Quando há confirmação de lesão ureteral, a primeira coisa a ser feita é, antes de proceder à cirurgia aberta, realizar uma tentativa de reparo endoscópico. A conduta pode variar entre uma inserção de um cateter duplo-J nefrostomia para alívio da hidronefrose ou até mesmo a necessidade de cirurgia para reimplante vésico-ureteral (TULLINGTON & BLECKER, 2021).

O reparo cirúrgico precoce é a conduta mais recomendada em casos em que a lesão ureteral é percebida durante a cirurgia ou no pós-operatório recente. Nos casos em que o diagnóstico é feito posteriormente a isso, deve ser avaliado de forma cautelosa a possibilidade do tratamento definitivo para que sejam evitados danos ainda maiores ao paciente. Já em paciente com esse diagnóstico tardio, a presença de processo inflamatório local e intenso dificulta a abordagem cirúrgica, o que pode gerar lesões ainda mais graves ao ureter e aos rins (GILD *et al.*, 2018).

Nesses casos, medidas paliativas podem ser utilizadas com a finalidade de aliviar a dor do paciente e preservar ao máximo o parênquima renal através de derivações urinárias temporárias, como a nefrostomia percutânea. O tratamento definitivo das lesões ureterais está diretamente ligado ao local e extensão da lesão (GILD *et al.*, 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARUGNO, J. & FATEHI, M. Abdominal hysterectomy. *Stat Pearls*, v. 30(1), p. 1, 2021.

CHALYA, P.L. *et al.* Iatrogenic ureteric injuries following abdomino-pelvic operations: a 10-year tertiary care hospital experience in Tanzania. *World Journal of Emergency Surgery*, v. 10(1), p. 17, 2015.

COSTA, J.R. & COSTA, A. Tipos e vias de abordagem cirúrgica em histerectomia e sua relação com lesão do sistema urinário. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, v. 11(1), p. 46, 2017.

CRUZ, M.S.D.D.L. & BUCHANAN, E.M. Uterine fibroids: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, v. 95(2), p. 100, 2017.

DONNEZ, J. DOLMANS, M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update*, v. 22(6), p. 665, 2016.

GILD, P. *et al.* Adult iatrogenic ureteral injury and stricture—incidence and treatment strategies. *Asian*, 2018.



Capítulo 17

AMENORREIAS

ALESSANDRA CRUZ DE ARAUJO¹
ISABELLA GONÇALVES OLIVEIRA²
LUCAS ITALO FERRARI SANTOS³
FLÁVIA BEDETI NEVES¹

¹Discente - Medicina pela FAMINAS BH

²Discente – Medicina pela FAME Barbacena

³Discente – Medicina pela Unitepc - Revalidado pela UFMT.

Palavras-chave: *Amenorreias; Amenorreia primária; Amenorreia secundária*

INTRODUÇÃO

A amenorreia é definida pela ausência de menstruação. Quando abordada, deve-se considerar amenorreia propriamente dita aquela mulher que está sem uso de um método contraceptivo hormonal, sem estar no período de amamentação e gestação e que não sangra regularmente. É impressionante que a etiologia seja identificada para que o tratamento seja realizado de forma adequada. A amenorreia pode ser classificada como primária ou secundária, a primeira ocorre quando a primeira menstruação não ocorreu, e, já a secundária ocorre quando a mulher já apresentou a menarca, mas por algum motivo a esclarecer parou de menstruar. por (FONSECA & SÁ, 2018).

Anamnese e Exame Físico

O primeiro passo para compreender o que está acontecendo é uma boa anamnese, para isso é importante questionar se a paciente não está grávida, não está amamentando no momento, se está tomando algum medicamento que possa interferir no ciclo menstrual. Além disso, deve-se observar no exame físico a presença ou ausência de caracteres sexuais secundários, isso porque, o desenvolvimento inadequado pode sugerir deficiência de receptores androgênicos. Outro ponto a ser observado é quanto ao crescimento adequado. Crescimento menor do que o esperado pode associar-se à síndrome de Turner ou a deficiência de GH. Também é importante avaliar quando a qualidade de vida: Está sendo exposta a um estresse excessivo? Há alteração do peso? a paciente possui alguma doença crônica?

Para avaliação de todos os itens supracitados são necessários que o médico assistente realize a medição da altura, peso e índice de massa corpórea (IMC), além de estadiar o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários

pelo estágio de Tunner ou se presente o Hirsutismo, classificar de acordo com o índice de Ferriman-Gallwey. Ao exame ginecológico é importante que observe a possibilidade do diagnóstico de hímen imperfurado. Em pacientes que já iniciaram vida sexual, o especular pode auxiliar na avaliação de outras má-formações vaginais e de colo, e o toque bimanual, na avaliação dos órgãos pélvicos. por (FONSECA & SÁ, 2018).

Amenorréia Primária

Considera-se uma amenorreia primária quando:

- 1) A menina inicia-se aos 16 anos de idade com caracteres sexuais secundários desenvolvidos, porém ainda não apresentou menarca.
- 2) A menina chega aos 14 anos de idade sem caracteres sexuais secundários.

Dessa forma diante de um caso de puberdade tardia, a primeira coisa que deve ser avaliada é se a menina possui ou não caracteres sexuais secundários. Se ainda não tiver desenvolvido, não há produção de estrogênio, que pode ser devido à um problema ovariano ou à ausência de estímulo ovariano. Então, inicialmente deve-se descobrir se a menina possui ou não ovário e avaliar seu cariótipo (MACHADO *et al.*, 2018).

Caso a menina apresente caracteres sexuais secundários isso significa que há produção de estrogênio, então deve-se inicialmente afastar a possibilidade de gravidez com a realização do beta HCG sanguíneo. Uma vez afastada a gravidez, é preciso descobrir a razão de a menina não estar menstruando. Sendo assim a propedêutica mais adequada é através do teste da progesterona no qual a menina fará o uso de progesterona durante alguns dias e depois irá interromper tal uso.

Algumas literaturas recomendam o uso durante 5 dias, outros durante 7 dias e outros durante 10 dias, entretanto qualquer dosagem mínima de estrogênio que tenha sido produzida e proliferado o endométrio, após a retirada do progestogênio vai acarretar o sangramento. Se após a retirada ocorrer sangramento, significa que há falta de progesterona, se não ocorreu o sangramento trata-se de um caso de anovulação (RONCHETTI *et al.*, 2020).

Abordagem Diagnóstica

Nos casos de anovulação deve-se buscar a causa da mesma. As causas mais comuns são o hipotireoidismo e a hiperprolactinemia, para isso, deve-se dosar o TSH e prolactina respectivamente. Se existir a presença de caracteres sexuais secundários e amenorreia primária deve-se primeiramente afastar gravidez com o BHCG, realizar o teste da progesterona e a dosagem de TSH e prolactina. Se após a retirada da progesterona não ocorrer sangramento, pode-se suspeitar, de um defeito no trato de saída útero-vagina, como um hímen imperfurado. Nesse caso, a paciente irá ter queixas de dor pélvica aguda, devido ao acúmulo de sangue na vagina e o hímen estará com coloração azul / roxa e o tratamento é a sua perfuração (FONSECA & SÁ, 2018).

Também pode ocorrer da paciente não ter útero. O útero, as tubas uterinas e o 1/3 superior de vagina são formadas pelos ductos paramesonéfricos (ductos de Müller), enquanto a vulva e o 1/3 inferior de vagina são formadas pelo seio urogenital. Pode ocorrer a produção de MIF em algum momento da embriogênese e fazer com que não ocorra desenvolvimento do útero, tubas e 1/3 superior de vagina (vagina em fundo cego), mas com caracteres sexuais secundários normais, devido à presença de ovário e produção de estrogênio que chamamos de agenesia Mülleriana ou ausência de formação dos

ductos de Müller chamada de Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) (FONSECA & SÁ, 2018).

Após teste de progesterona negativo, a primeira coisa que deve ser feita é afastar defeito no trato de saída; se a paciente já tiver tido relação sexual, realiza-se exame ginecológico com passagem de espéculo. Se a paciente for virgem, realiza-se US. Porém, pode ser que após avaliação do trato de saída, nenhuma alteração seja encontrada. Nesses casos, deve-se avaliar os ovários, pois as vezes a quantidade de estrogênio que está sendo produzida é suficiente para o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, mas não é capaz de estimular o endométrio (RONCHETTI *et al.*, 2020).

Para saber se o endométrio é responsivo ou não ao estrogênio realiza-se o uso de uma associação de estrogênio com progestogênio, em uma dose mais aumentada, seguido de sua retirada. Após a retirada, a paciente pode ou não sangrar. Se sangrar, quer dizer que há falta de estrogênio, ou porque o ovário já não possui mais folículos ou porque não está sendo estimulado. Dessa forma, para descobrir o real motivo deve-se realizar dosagem de FSH (estimulante dos ovários). Se o FSH estiver aumentando, significa falta de células da granulosa por conta de uma falência folicular ovariana e a menina encontra-se em menopausa precoce. Se FSH normal ou diminuído significa que o ovário não está sendo estimulado e causa do problema é central, logo deve descobrir se não há liberação de GnRH ou de FSH por um problema ou no hipotálamo ou na hipófise (LEUSINK *et al.*, 2018).

Se o FSH estiver normal ou diminuído, quer dizer que há falta de estímulo. O que deve ser feito nesse caso é um teste de prova através do uso de um análogo de GnRH. Posteriormente, é feita uma nova dosagem de FSH: se os níveis

aumentarem, o problema está no hipotálamo; se os níveis não subirem, o problema está na hipófise. Um possível problema na hipófise, causador de amenorreia secundária, é a Síndrome de Sheehan que é uma amenorreia secundária ocasionada por uma isquemia e necrose hipofisária pós-parto. Durante a gestação, o organismo materno deve produzir muitos hormônios (aumentar a produção de alguns já produzidos e produzir outros que antes não o eram) e, para isso, o estímulo deve ser maior, então a hipófise sofre hiperplasia fisiológica. Por conta de tal processo, a vascularização da hipófise também deve aumentar. Porém, após o parto, o útero pode demorar para contrair ou até mesmo não sofrer contração, o que pode causar intensa hemorragia e, conseqüentemente, redução do suprimento sanguíneo de órgãos e tecidos, inclusive da hipófise, ocasionando isquemia e necrose hipofisária pós-parto secundária a uma hipovolemia intensa. Além de apresentar amenorreia secundária, a mulher não realiza amamentação (não há produção de prolactina). O tratamento é feito através da reposição de hormônios hipofisários após 3 ciclos (em caso de

ciclos regulares) ou após 6 ciclos (em caso de ciclos irregulares) sem menstruar (FONSECA & SÁ, 2018).

Se o FSH subir após o uso de GnRH, o problema está no hipotálamo. Então, é preciso descobrir o porquê de o hipotálamo não estar liberando GnRH: buscar outras causas de anovulação (já foi afastado hipotireoidismo e hiperprolactinemia), como peso, estresse, luminosidade, entre outros fatores estimuladores da liberação pulsátil do GnRH. Mas, tal redução da produção de GnRH, pode ocorrer em casos de Síndrome de Kallmann, que causa amenorreia hipotalâmica associada à anosmia. Por fim, existe a Síndrome de Asherman, comum após a realização de abortos ou após partos, quando é preciso realizar raspagem da placenta. Eventualmente, pode ocorrer raspagem não apenas da placenta, mas também parte da camada funcional do endométrio, que deixa de proliferar e cria aderências na cavidade uterina. Por conta disso, a mulher pode não menstruar mais (seu útero deixa de ser funcional) e ser uma amenorreia secundária após um processo mecânico (ROSA *et al.*, 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FONSECA, E.B. & SÁ, R.A.M. COLEÇÃO FEBRASGO AMENORREIA. 2^a ed. Editora Elsevier: 2017.

LEUSINK, G.L. *et al.* Amenorreia. Sociedade Brasileira de medicina da família e comunidade. 2018. Disponível em: <[http://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/media/NHG%2044%20Amenorr%C3%A9ia\(1\).pdf](http://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/media/NHG%2044%20Amenorr%C3%A9ia(1).pdf)>. Acessado 24 de Março 2022

RONCHETTI, M.R. *et al.* Amenorréia primária. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]. 2008, v. 30, n. 11, p. 566. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032008001100007>>. Acessado 24 Março 2022.

ROSA, R.F.M. *et al.* Amenorréia primária e cariótipo XY: identificando pacientes em risco. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]. 2008, v. 30, n. 11, p. 566. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-72032008001100007>>. Acessado 24 Março 2022.



Capítulo 18

CLIMATERIO

LUIZA ROCHA PINTO COELHO¹
HENRIQUE ELOI BRANT²
TOBIAS ALEXANDRE GARONCI FULANETE³
ROBERTA ELISA GARONCI FULANETE³

¹Discente -Graduanda em Medicina pela FAMINAS-BH.

²Discente – Graduando em medicina pela UNIFENAS BH.

³Discente – Graduanda em Medicina pela UNIVERSIDADE IGUAÇU - CAMPUS 5 – ITAPERU-NA, RJ

Palavras-chave: *Climaterio; Síndrome Climaterica; Senilidade.*

INTRODUÇÃO

A menopausa é marcada por uma data em que a mulher tem a sua última menstruação, por esse motivo esse é um diagnóstico retrógrado, deve-se esperar 12 meses sem sangramento para então afirmar que a mulher se encontra na menopausa. Esse evento ocorre devido à falência folicular ou falência ovariana que ocorre entre os 48 e 55 anos. Já o climatério é um período de transição entre o menacme e a senilidade que dura, normalmente, 8 a 15 anos e inicia antes da menopausa e dura até depois dessa. Algumas mulheres apresentam alguns sintomas e sinais durante esse período, conhecidos como síndrome climatérica que tem a sua fase inicial entre 40-45 anos a fase média entre 46-55 anos e a fase tardia entre 55-65 anos. A síndrome climatérica por sua vez é muito mais intensa em um período próximo da menopausa (2 anos antes e 2 anos após) (PALACIOS, 1993).

Endocrinopatia Glandular

Endocrinopatia é alteração morfofuncional glandular capaz de causar alteração hormonal em órgão-alvo. O climatério representa uma endocrinopatia ovariana verdadeira que afeta a saúde da mulher. Antes da década de 50 a expectativa de vida das mulheres não chegava aos 50 anos de idade e a imensa maioria das mulheres não passava pelo climatério. Mas, após a década de 50 tal expectativa de vida foi ultrapassada e as mulheres começaram a passar um período de suas vidas na pós-menopausa. Atualmente, em alguns países as mulheres possuem expectativa de vida de 86 anos, isso quer dizer que passam quase 40% de suas vidas nesse período. Como na menopausa ocorre falência folicular, não há mais células da granulosa e assim não há produção de estrogênio.

Anteriormente, acreditava-se que a sintomatologia desse período estava associada à falta de estrogênio. O fogacho está presente em 60%-80% das mulheres ocidentais e não deve ser associado à falta de estrogênio, mas sim à queda brusca de estrogênio, ou seja, no momento em que há uma queda da concentração de estrogênio que anteriormente estava boa, ocorre a sintomatologia, por isso a sintomatologia é muito mais comum na peri-menopausa, justamente quando a queda se torna mais acentuada. Na década de 60 a menopausa começou a ser tratada com reposição hormonal, já que a sintomatologia possui relação com a redução hormonal e assim começou a ser observado melhoras na sintomatologia, porém existiam alguns sintomas indesejados.

Fisiopatologia do Climatério

Inicialmente ocorre redução do número de folículos, que não diminuem apenas em número, mas também em qualidade, pois a mulher não produz folículos novos ao longo da vida, todos são produzidos durante a fase fetal. Assim há redução da produção de estrogênio. A prova maior de que os folículos são de pior qualidade é que à medida que a mulher envelhece, aumenta a sua chance de ter filhos com Síndrome de Down, diminui a sua chance de conseguir engravidar e, engravidando, aumenta a sua chance de abortar. Se os folículos são de pior qualidade, as células da granulosa também são de pior qualidade e, conseqüentemente, há menor produção de estrogênio. Se há menor produção de estrogênio, há menos feedback negativo no FSH assim há aumento da produção e liberação de FSH. O aumento de FSH é o primeiro sinal laboratorial do climatério, sendo tal aumento de 11 a 14 vezes maior que os valores basais. O FSH age nas células da granulosa para aromatizar a testosterona e produzir estrogênio, e quando aumentado demora menos para produz-

zir os 200 picogramas por ml por 50 horas de estrogênio que são necessários para causar o pico de LH que leva ao pico de progesterona que leva à ovulação (FEBRASGO, 1995). Se demora menos tempo para que haja tal produção de estrogênio, há encurtamento da primeira fase do ciclo e, conseqüentemente, encurtamento do ciclo menstrual. O encurtamento do ciclo menstrual é o primeiro sinal clínico do climatério. Posteriormente, o FSH aumenta muito e estimula muito o estrogênio, o que leva à produção do 200 picogramas de estrogênio, porém não dura por 50 horas e assim não há ovulação e, conseqüentemente, não ocorre menstruação 12 a 14 dias depois, o que causa alongamento dos ciclos menstruais. A segunda fase do ciclo só é fixa se existir ovulação. Os livros consideram que em seguida as mulheres apresentam o alongamento dos ciclos. Quando não há menstruação devido às anovulações que ultrapassam um período equivalente a 3 ciclos, se eram ciclos regulares, ou 6 meses, se os ciclos eram irregulares, isso é chamado de amenorreia secundária. A amenorreia secundária ocorre em mulheres que já menstruaram antes e pararam de menstruar, diferentemente da amenorreia primária que ocorre antes da mulher menstruar (infância). Quando essa amenorreia secundária dura por um período de 12 meses, é chamada de meno-pausa.

Caso a paciente volte a sangrar após esse período de 12 meses é denominado sangramento pós-menopausa. Sendo assim, Primeiro ocorre diminuição da produção de estrogênio e encurtamento do ciclo menstrual. Em seguida ocorre a diminuição da produção de estrogênio e não há feedback negativo no FSH, logo há o aumento da produção e liberação de FSH (11 a 14 vezes mais). Esse aumento excessivo do FSH gera muita estimulação dos folículos ovarianos restantes e muita aromatização de androgênio com muita produção de estrogênio. A

produção dos 200 picogramas de estrogênio ocorre mais rapidamente, e conseqüentemente encurtamento da primeira fase do ciclo gerando um encurtamento do geral do ciclo. Como não há pico de LH não há ovulação e não há menstruação depois de 12 a 14 dias e assim ocorre o alongamento do ciclo. Quando o alongamento ultrapassa 35 dias chamamos de oligomenorreia. Quando o alongamento ultrapassa 6 meses (ciclos irregulares) ou 3 ciclos (ciclos regulares) chamamos de amenorreia secundária e quando ultrapassa um período de 12 meses chamamos de menopausa (FEBRASGO, 1995).

Aromatização

Os estrogênios naturais são: estradiol, estrona e estriol. Os estrogênios são derivados do 5-pentano peridro fenantreno com 18 átomos de carbono. O estradiol possui 2 hidroxilas (18 átomos de carbono e um radical com 2 hidroxilas), a estrona possui uma cetona e o estriol possui 3 hidroxilas. Essas diferenças mínimas entre os radicais dos 3 tipos de estrogênio, faz com que o estradiol fique ligado ao receptor por 16-18 horas, a estrona por 4-6 horas e o estriol por 2-3 horas. O receptor é tão sensível que é capaz de detectar a estrutura do estrogênio, o que faz com que fique ligado por mais ou menos tempo ao receptor. Somente enquanto o hormônio fica ligado ao seu receptor de membrana estimula a adenil ciclase que transforma ATP em AMPc que fornece energia para a descarboxilação. O precursor básico do estradiol é a testosterona, o precursor básico da estrona é a androstenediona e o precursor básico do estriol é a de-hidroepiandosterona. O estradiol é um estrogênio natural produzido pelas células da granulosa no menacme através da aromatização da testosterona, então só é produzido um estrogênio de ótima de qualidade que fica ligado por mais tempo ao receptor durante o período reprodutivo. A estrona é pro-

duzida através da aromatização da androstenediona que é produzida pela glândula suprarrenal e pelo estroma ovariano, ou seja, em mulheres que estão na pós-menopausa, sendo um estrogênio que fica ligado por menos tempo aos receptores e tem uma resposta menos intensa. O estriol só é produzido durante a gravidez pela conversão da de-hidro-epiandrosterona na placenta e fica ligado aos receptores por um período mais curto ainda. Então, durante a gravidez a mulher produz um estrogênio que fica ligado por pouquíssimo tempo aos receptores e é de péssima qualidade. Sendo assim, o estrogênio de melhor qualidade deve ser produzido por mulheres que estão no período reprodutivo (SA, 1995).

Sintomatologia do Climatério

Sintomas vasomotores: Os fogachos são ondas de calor que começam no tórax, sobem para o pescoço, vão para a cabeça e são seguidos, normalmente, de um calafrio, que dura de 30 segundos a no máximo 5 minutos. Mas, quando é questionado à paciente quanto tempo dura essa sintomatologia, ela relata que é de 1 a 2 horas, pois há uma descarga adrenérgica tão grande e quando isso ocorre de madrugada a paciente não dorme mais. Alguns autores consideram que os fogachos decorrem da vasodilatação periférica decorrente do hipostrogenismo e aumento de LH que alteram o centro termorregulador. Os livros expõem que os fogachos duram de 6 meses a 2 anos, principalmente no período de perimenopausa. Mas na verdade dura de 2 a 5 anos (KANNEL *et al.* 1976).

Sintomas urogenitais: A vagina é formada pelo seio urogenital que é estrogênio dependente. A vagina possui epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado, com células para-basais, células intermediárias naviculares e células superficiais. Logo após a menstruação

a vagina fica ressecada, pois só há células para-basais. Com o aumento da progesterona, passa a ter células naviculares. Na ovulação, época de formação da filância, há células superficiais por ação do estrogênio. Como a vagina é composta por um epitélio que pode ser estimulado pela progesterona e pelo estrógeno, uma paciente no pós-menopausa não tem mais folículos e não produz estrógeno e progesterona, então na sua vagina sobram apenas células para-basais, o que deixa a vagina mais ressecada, mais clara, com a mucosa bem fina e que não lubrifica adequadamente caracterizando uma vagina atrófica.

Uma vagina atrófica não produz os lactobacilos responsáveis por abaixar o pH vaginal e começa a ter infecções, denominada vaginites. Além do mais, se a vagina não lubrifica adequadamente, não fica elástica, o que causa dispareunia. A uretra e o trígono vesical também são formados pelo seio urogenital e respondem igualmente aos hormônios. O epitélio da uretra é pseudoestratificado e fica mais fino devido à redução hormonal, assim a compressão da parede anterior na parede posterior ocorre com pouca pressão, ou seja, há redução da pressão intrauretral e, eventualmente, um aumento da pressão intravesical ultrapassa a pressão intrauretral, o que causa incontinência urinária.

Sintomas dermatológicos: a pele de mulheres mais velhas é ressecada, semelhante à escamas. A pele é irrigada pela derme que possui muito colágeno que é estrogênio dependente e uma redução de estrogênio causa redução do colágeno presente na derme e, conseqüentemente, há redução da irrigação dérmica, assim a pele que fica mais ressecada. A diminuição da irrigação da pele causa redução da camada elástica da derme (perda da elasticidade). Isso não acontece apenas na pele, ocorre também nos fâneros: o cabelo fica mais fino (para depois cair).

Sintomas do SNC: o estrogênio é um estimulador de neurônios colinérgicos e quando há redução do estrogênio ocorrem alterações cognitivas, como o Alzheimer que é muito mais comum no sexo feminino. No sistema músculo esquelético a osteoporose é um grande problema. Todas as pessoas acumulam massa óssea até os 25 anos de idade e a partir dessa idade ocorre perda de 0,3% a 0,5% por ano (perda mineral óssea do tipo II ou senil). Tal perda faz diferença maior ou menor de acordo com a quantidade de massa óssea adquirida/acumulada até os 25 anos de idade. Nos 5 primeiros anos de climatério, as mulheres têm adicionalmente a essa perda, uma perda óssea que varia de 3% a 4% por ano (perda muito aguda). Entre o 5° e 7° ano de climatério há uma redução de tal perda e a partir do 10° ano volta a ser como era antes. Tal perda é chamada de perda mineral óssea do tipo I ou estrogênio dependente e só ocorre nos ossos trabeculares. Nos ossos longos há muito colágeno, por isso sofrem atrofia com a redução do estrogênio, o que aumenta muito o risco de fraturas ósseas (EIS, 1997).

Tratamento no Climatério

Estrogênios naturais: O estrogênio melhora o perfil lipídico (diminui o colesterol total e aumenta o HDL), melhora o fluxo vascular arterial (vasodilatação), melhora a hidratação da pele e do cabelo, aumenta a irrigação cerebral, aumenta a transudação vaginal, diminuição da resistência periférica a insulina, diminuição da reabsorção óssea, aumenta as sinapses (melhora cognitiva). Existem diversos ti-

pos de estrogênio que podem ser usados e todos atuam nos mesmos receptores e agem do mesmo jeito. Porém, existem efeitos colaterais. O estrogênio estimula proliferação endometrial e é um fator de risco para o carcinoma endometrial, por isso o estrogênio deve ser associado à progesterona.

Progesterona: Passou a ser utilizada juntamente ao estrogênio para reduzir o risco de desenvolvimento de carcinoma endometrial em pacientes com útero. Em pacientes que realizam histerectomia não há necessidade da progesterona, apenas de estrogênio. Mas, a progesterona também é um hormônio que possui efeitos colaterais. Também existem vários tipos de progesterona. Existem progestogênios com resposta androgênica e podem ser usados em pacientes que se queixam de redução da libido; também existem progestogênios com ação antiandrogênica e podem ser usados em pacientes que se queixam do aumento de pelos, acne, alopecia; em pacientes que se queixam de inchaço, pode ser oferecido progestogênio com ação anti-mineralocorticoide (KRAHE & GUARAGNA, 1993).

Androgênios: A produção de androgênio ocorre na glândula suprarrenal, no estroma e no córtex (folículos – células da teca) ovariano. Na pós-menopausa o estroma ovariano mantém a produção de androgênio (androstenediona) aumento da relação androgênio/estrogênio. Por isso, a única indicação de reposição androgênica é quando a paciente está com falta de desejo sexual secundária e global, iniciada após uma ooforectomia bilateral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EIS, S.R. Gastos com o tratamento de fraturas por osteoporose nos EUA. Relatório da N.O.F. em 1995. JBMR 1997.

FEBRASGO, Doença cardiovascular e TRH. In: Climatério: Manual de Orientação, p. 44, 1995.

KANNEL, W. *et al.* Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann Intern Med v. 85, p. 447, 1976.

KRAHE, C. & Guaragna, K.B.A. A terapia de reposição hormonal no climatério. In: Almeida AB. Climatério. Porto Alegre: Artes Médicas, p. 161, 1993.

PALACIO, S. Epidemiología, clínica, diagnóstico y screening de la osteoporosis postmenopausica. In: Palacios S. Climaterio y menopausia. Madrid: Mirpal, p. 129, 1993.

SÁ, M.F.S. & Pinheiro, S.B. Progestagênios e seus receptores: farmacologia, indicações e contra-indicações terapêuticas. In: Pinotti JA, Halbe HW, Hegg R. Menopausa. São Paulo: Rocca, p. 277, 1995.



Capítulo 19

ALZHEIMER E OUTRAS DEMÊNCIAS

BRUNA TOLENTINO DE CARVALHO¹
LAIANE CRISTINA DE CAMARGOS SILVA²
GABRIELA ARANTES DA CUNHA GRAÇA³
RAPHAEL SILVA CASTRO⁴

¹Discente - Medicina pela FASEH

²Discente – Medicina pela FAMINAS BH

³Discente – Medicina pela IMEPAC Araguari

⁴Discente - Medicina pela Unifenas BH

Palavras-chave: Transtorno do neurodesenvolvimento; Transtorno do espectro autista; Saúde da criança.

INTRODUÇÃO

Reconhece como demência qualquer declínio na cognição que prejudique a funcionalidade do indivíduo, ou seja, que comprometa autonomia ou independência das atividades de vida diária. Apresentam vários fatores de risco e, quando esses geram comprometimento irreversível, trata-se de uma demência irreversível. Com o aumento da expectativa de vida da população, a prevalência da demência aumentou. Com uma heterogeneidade de apresentação clínica e à complexidade da fisiopatologia da doença, as classificações e o manejo da demência ainda são um desafio. Como previamente mencionado, há espectro clínico amplo de demência na população, o que pode ser atribuído à remodelação vascular e às alterações patológicas na macro e microvasculatura cerebral. Notavelmente, tal remodelação leva a uma lesão neuronal, tanto estrutural, quanto funcionalmente. São encontradas nesses pacientes angiopatia amiloide cerebral, assim como também anormalidades ultraestruturais da microvasculatura como deterioração da parede capilar, acúmulo de eritrócitos, espessamento da membrana basal e degeneração de pericitos. Existem quatro tipos de demências irreversíveis, sendo que alguns indivíduos podem apresentar fenótipo misto por neuropatologia compartilhado entre dois ou mais tipos de demência. O diagnóstico das demências é clínico, porém, os exames laboratoriais e de imagem podem ser utilizados para diagnóstico diferencial entre causas reversíveis e irreversíveis, além de auxiliar na diferenciação das demências. O tratamento farmacológico nas demências apresenta pouca ou moderada eficácia para melhora dos sintomas e curso clínico, apresentando papel na redução da velocidade da perda funcional. Assim, o tratamento é realizado a base de anticolinesterásicos para as demências de Alzhei-

mer, vascular e Corpus de Lewy. Já a demência frontotemporal não se beneficia de tal tratamento farmacológico. Assim, distinguir os limites entre o envelhecimento normal e as demências, usando um melhor diagnóstico e critérios baseados em biomarcadores, é essencial para melhores resultados clínicos (KEENE & LARSON, 2019).

Definição

A demência é um transtorno que se caracteriza por um declínio na cognição envolvendo um ou mais domínios cognitivos (aprendizagem e memória, linguagem, função executiva, atenção complexa, perceptivo-motora, cognição social). Os déficits devem representar um declínio do nível anterior de função e ser graves o suficiente para interferir nas funções diárias e na independência. As demências irreversíveis principais são as demências de Alzheimer, vascular, por corpos de Lewy e frontotemporal (KEENE & LARSON, 2019).

Demência de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência e uma das principais fontes de morbidade e mortalidade na população em envelhecimento. As alterações neuropatológicas marcantes da DA são placas difusas e neuríticas, marcadas por deposição de beta amiloide extracelular, e emaranhados neurofibrilares, compostos pelo acúmulo intracelular de proteína tau hiperfosforilada (p-tau). O estudo epidemiológico da DA está sendo transformado pela disponibilidade de novas tecnologias de biomarcadores para medir tais mudanças neuropatológicas in vivo. Grandes ensaios clínicos randomizados estão avaliando anti-amiloides e outras terapias baseadas em doenças para o tratamento e prevenção da DA utilizando esses biomarcadores de imagem ou do

líquido cefalorraquidiano (LCR) (KEENE & LARSON, 2019).

Além da idade, os fatores de risco mais claramente estabelecidos para a DA são uma história familiar de demência, raras mutações hereditárias dominantes em genes que afetam a amiloide no cérebro e o alelo épsilon 4 (e4) da apolipoproteína E (*ApoE*). Além disso, uma variedade de outros fatores poligênicos ou adquiridos podem influenciar o risco de DA, incluindo hipertensão, dislipidemia, doença cerebrovascular, metabolismo de glicose alterado e trauma cerebral (SHERV, 2020).

A avaliação neuropatológica da DA inclui a avaliação das alterações neuropatológicas e a correlação com dados clínicos, neuropsicológicos, de neuroimagem e outros dados laboratoriais. Há um longo período pré-sintomático entre o início das alterações bioquímicas no cérebro e o desenvolvimento dos sintomas clínicos da demência de Alzheimer. O comprometimento da memória é o sintoma inicial mais comum da DA. Mesmo quando não é a queixa principal, os déficits de memória podem ser desencadeados na maioria dos pacientes no momento da apresentação. Os déficits em outros domínios cognitivos podem aparecer com ou após o desenvolvimento do comprometimento da memória. O padrão de comprometimento da memória na DA é distinto. A memória episódica declarativa (memória de eventos que ocorrem em um determinado momento e lugar) geralmente é profundamente afetada. Esse tipo de memória depende muito do hipocampo e de outras estruturas do lobo temporal medial. Em contraste, os sistemas subcorticais que suportam a memória processual e o aprendizado motor são relativamente poupados até bem tarde na doença. A memória para fatos como vocabulário e conceitos (memória semântica) costuma ser prejudicada um pouco mais tarde. A memória semântica é sustentada por

regiões temporais neocorticais, particularmente no lobo temporal anterior. Prejuízos mais sutis da memória semântica podem ser uma característica relativamente precoce dada a patologia inicial do lobo temporal. Na memória episódica, há uma distinção entre a recordação imediata (por exemplo, guardar um número de telefone), a memória de eventos recentes e a memória de eventos mais distantes (memória remota). A memória para eventos recentes, servida pelo hipocampo, córtex entorrinal e estruturas relacionadas no lobo temporal medial, é proeminentemente prejudicada no início da DA. Em contraste, a memória imediata (codificada na associação sensorial e nos córtices pré-frontais) é poupada desde o início, assim como as memórias que são consolidadas por longos períodos (anos), que podem ser lembradas sem a função hipocampal. Nos estágios iniciais da DA, o comprometimento da função executiva pode variar de sutil a proeminente. Em muitos casos, o paciente subestima esses sintomas e uma entrevista com o informante é crítica. Membros da família e colegas de trabalho podem achar o paciente menos organizado ou menos motivado; a multitarefa costuma ser particularmente comprometida (WOLK, 2021).

À medida que a doença progride, normalmente surge uma incapacidade de completar tarefas. Outros domínios cognitivos são afetados em pacientes com DA. Os déficits visuo-espaciais costumam estar presentes relativamente cedo, enquanto os déficits de linguagem costumam se manifestar mais tarde no curso da doença. Esses déficits se desenvolvem e progridem insidiosamente (WOLK, 2021).

Menos comumente, déficits de linguagem, anormalidades visuo-espaciais ou mesmo funções executivas podem ser prejudicadas como o sintoma inicial mais proeminente, sintomas neuropsiquiátricos são comuns na DA, particu-

larmente no curso intermediário e tardio da doença. Eles podem começar com sintomas relativamente sutis, incluindo apatia, desinteresse social e irritabilidade. Pode ser difícil distinguir a apatia da depressão, que pode ser difícil de diagnosticar em um cenário de demência, e as diferenças devem ser procuradas com atenção devido às implicações do tratamento. Em alguns casos, o tratamento empírico da depressão presumida é uma decisão de manejo razoável. Além disso, podem apresentar outros sinais e sintomas como apraxia, disfunção olfatória, distúrbios do sono, convulsões e alterações motoras (WOLK, 2021).

Um diagnóstico definitivo de DA requer exame histopatológico, mas a maioria dos estudos epidemiológicos de DA depende de critérios clínicos para definir os casos. Os critérios de uma provável demência de Alzheimer requerem a presença de demência e as seguintes características:

- Interferência com a capacidade de funcionar no trabalho ou em atividades usuais
- Um declínio de um nível anterior de funcionamento e desempenho
- Não explicado por delírio ou transtorno psiquiátrico importante
- Comprometimento cognitivo estabelecido pela obtenção da história do paciente e de um informante experiente; e exame objetivo do estado mental à beira do leito ou teste neuropsicológico
- Comprometimento cognitivo envolvendo um mínimo de dois dos seguintes domínios: capacidade prejudicada de adquirir e lembrar novas informações, raciocínio prejudicado e entrega de tarefas complexas, julgamento pobre, habilidades visuoespaciais prejudicadas, funções de linguagem prejudicadas e mudanças na personalidade ou comportamento.
- Outros critérios clínicos essenciais incluem: início insidioso, história clara de piora,

os déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes são um dos seguintes: apresentação amnésica (ou seja, prejuízo no aprendizado e na lembrança de informações aprendidas recentemente) ou apresentações não amnésicas (incluindo uma apresentação de linguagem, com déficits proeminentes na busca de palavras; uma apresentação visuoespacial, com visual déficits cognitivos; ou uma apresentação disexecutiva, com prejuízo proeminente de raciocínio, julgamento e / ou resolução de problemas)

- Nenhuma evidência de doença cerebrovascular concomitante substancial, características centrais de demência com corpos de Lewy (DLB), características proeminentes de demência frontotemporal variante comportamental (FTD) ou características proeminentes de variantes semânticas ou não fluentes / agramáticas de afasia progressiva primária (PPA), ou evidência de outra doença neurológica ou não neurológica concomitante ou uso de medicação que pode ter um efeito substancial na cognição (WOLK, 2021).

Embora existam tratamentos disponíveis que possam melhorar alguns sintomas da doença, não há cura disponível atualmente, e a doença inevitavelmente progride em todos os pacientes. Apesar dos critérios de elegibilidade não serem uniformes em todos os testes e os pontos de corte sejam definidos de forma variável, a gravidade da demência pode geralmente ser categorizada por Mini-Exame do Estado Mental (MMSE), Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) ou pontuações de classificação clínica de demência do seguinte modo:

- Demência leve - MMSE 19 a 26; MoCA 12 a 16; CDR 1
- Demência moderada - MMSE 10 a 18; MoCA 4 a 11; CDR 2
- Demência grave - MMSE <10; MoCA <4; CDR 3 (PRESS, 2021)

Pacientes com DA têm conteúdo cerebral reduzido de colina acetiltransferase, o que leva a uma diminuição na síntese de acetilcolina e função colinérgica cortical prejudicada. Os inibidores da colinesterase (donepezil, rivastigmina e galantamina) aumentam a transmissão colinérgica ao inibir a colinesterase na fenda sináptica e fornecem benefício sintomático modesto em pacientes com DA. O benefício médio dos inibidores da colinesterase em pacientes com demência leve a moderada (por exemplo, MMSE 10 a 26; MoCA 4 a 16; CDR 1 ou 2) é uma pequena melhora na cognição, sintomas neuropsiquiátricos e atividades da vida diária (AVDs). Os efeitos relativos dos inibidores da colinesterase parecem ser semelhantes para pacientes com demência mais grave (por exemplo, MMSE <10; MoCA <4; CDR 3) no momento do diagnóstico, mas menos estudos foram realizados e os efeitos absolutos podem ser menos importante clinicamente do que aqueles observados em pacientes com demência leve a moderada. Como na doença em estágio inicial, pequenos benefícios em alguns, mas não em todos os resultados cognitivos e funcionais foram observados em ensaios de curto prazo de donepezil ou galantamina em adultos residentes na comunidade não tratados anteriormente e residentes de lares de idosos com demência moderada a avançada (PRESS, 2021).

A memantina é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). O mecanismo de ação da memantina é distinto dos agentes colinérgicos, tendo então efeito neuroprotetor. O glutamato é o principal neurotransmissor de aminoácidos excitatórios nos neurônios corticais e do hipocampo. Um dos receptores ativado pelo glutamato é o receptor NMDA, que está envolvido no aprendizado e na memória. A estimulação NMDA excessiva pode ser induzida por isquemia e levar à excitotoxicidade,

sugerindo que os agentes que bloqueiam a estimulação patológica dos receptores NMDA podem proteger contra danos adicionais em pacientes com demência vascular (VaD). Além disso, a função fisiológica dos neurônios remanescentes poderia ser restaurada, resultando em melhora sintomática. Recomenda-se o uso de memantina em combinação com um inibidor da colinesterase em pacientes com DA avançada, visto que a combinação leva a melhorias modestas na cognição e resultados globais em pacientes com doença avançada. A posologia é iniciada com 5 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada em 5 mg por semana até uma dose máxima tolerada de 20 mg por dia, geralmente em duas doses divididas. Um formulário de liberação prolongada para administração uma vez ao dia está disponível. Quando a medicação é descontinuada, um cronograma de redução gradual com um cronograma semelhante deve ser seguido (PRESS, 2021).

O aducanumabe, um anticorpo monoclonal contra a beta amiloide, foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso em pacientes com doença de Alzheimer (DA) leve por meio de uma via de aprovação acelerada. Em dois estudos controlados com placebo em pacientes com DA leve ou comprometimento cognitivo leve devido à DA, o tratamento produziu uma redução substancial nos níveis de amiloide do cérebro; todos os pacientes tiveram uma varredura cerebral amilóide positiva no início do estudo. Em um ensaio clínico, os pacientes tratados com altas doses de aducanumabe tiveram um declínio clínico um pouco menor desde o início do estudo em comparação com aqueles tratados com placebo. No outro, não foi observada diferença no declínio clínico. O aducanumabe está associado ao risco de anormalidades na imagem por ressonância magnética (RNM), incluindo edema e micro-hemorragia, exigindo monitoramento por RNM

durante o tratamento. Assim, não se recomenda o uso rotineiro de aducanumabe para pacientes com DA. No entanto, alguns pacientes e seus médicos podem escolher razoavelmente este tratamento devido ao benefício potencial (mas incerto), apesar dos riscos conhecidos. (PRESS, 2021).

A vitamina E (alfa-tocoferol) e a selegilina (um inibidor da monoamina oxidase) foram estudadas na DA por causa de suas propriedades antioxidantes, e os resultados de estudos randomizados foram mistos. No geral, os dados disponíveis sugerem que a vitamina E em uma dose de 2.000 unidades internacionais por dia confere um benefício modesto no retardo da progressão funcional em pacientes com DA leve a moderada, sem nenhum efeito mensurável no desempenho cognitivo. Vantagem não observada para o uso de selegilina, que tem mais efeitos colaterais e é mais caro (PRESS, 2021).

Demência Vascular

A demência vascular refere-se a qualquer demência causada principalmente por doença cerebrovascular ou fluxo sanguíneo cerebral prejudicado, ou em que doença cerebrovascular ou fluxo sanguíneo cerebral prejudicado é um fator causal contribuinte. Qualquer causa de acidente vascular cerebral isquêmico (cardio-embolismo, aterosclerose de grandes artérias, doença de pequenos vasos cerebrais), hemorragia intracerebral ou hemorragia subaracnóidea pode causar demência vascular se a lesão cerebral resultante for grave o suficiente. A demência vascular é normalmente reconhecida em qualquer um dos dois cenários clínicos: um AVC clinicamente diagnosticado é seguido por demência ou a imagem do cérebro identifica lesão cerebral vascular em um paciente com demência, mas sem história clínica de acidente vascular cerebral. As características

clínicas e a localização e gravidade da lesão cerebral cerebrovascular detectada na imagem do cérebro devem ser usadas para fazer um julgamento clínico se a doença cerebrovascular é suficiente para causar demência vascular. A neuropatologia de Alzheimer, com placas e emaranhados beta-amilóides característicos, é a patologia concomitante mais comum com a demência vascular (SMITH, 2020).

Pacientes com demência pós-AVC experimentam um declínio cognitivo gradual após um AVC diagnosticado clinicamente. A ligação entre a doença cerebrovascular e o início do comprometimento cognitivo é, portanto, relativamente clara na maioria dos casos. O perfil cognitivo da demência pós-AVC é frequentemente marcado por comprometimento proeminente das funções executivas, às vezes com relativa preservação da memória episódica. Pode ser acompanhado por outros sinais corticais de acidente vascular cerebral, incluindo afasia e apraxia. No entanto, existe uma grande variação interindividual no perfil cognitivo, relacionada em parte à heterogeneidade na localização e no tamanho do AVC. O comprometimento cognitivo pode melhorar como parte do processo de recuperação do AVC. Após a recuperação, o comprometimento cognitivo pós-AVC pode ser estático e não progressivo se os fatores de risco vasculares forem tratados e não houver AVCs recorrentes. demência vascular também pode se manifestar como declínio cognitivo progressivo ou gradual, sem história concomitante de AVC sintomático, mas com evidência de imagem de doença cerebrovascular clinicamente não reconhecida. Embora frequentemente chamada de "silenciosa", esta doença cerebrovascular clinicamente não reconhecida é melhor denominada "encoberta" porque está associada a baixo desempenho cognitivo e risco elevado de demência. Nesse tipo de demência vascular, o comprometimento cogni-

tivo pode progredir em uma série de declínios graduais e o perfil cognitivo típico d é semelhante ao da doença arteriosclerótica dos pequenos vasos cerebrais, com função executiva e velocidade de processamento prejudicadas. Em média, a memória episódica não é prejudicada no mesmo grau que na DA, embora possa não ser normal. A demência vascular pode ser acompanhada por sinais neuropsiquiátricos, como depressão, abulia, apatia e psicose com delírios ou alucinações. Os pacientes podem apresentar risos ou choro patológicos, um fenômeno conhecido como efeito pseudo-bulbar. Além disso, podem apresentar lentidão da marcha, parkinsonismo da parte inferior do corpo e aumento da frequência urinária (SMITH, 2020).

Para diagnóstico, pode ser utilizado o escore isquêmico de Hachinski. Ele usa informações do histórico médico anterior, curso cognitivo, sintomas psiquiátricos e exame neurológico para prever a probabilidade de uma contribuição vascular para a demência. A alguns sinais e sintomas se presentes são atribuídos dois pontos (início abrupto; curso flutuante; história de AVC; sintomas neurológicos focais; sinais neurológicos focais) e a alguns são atribuídos um ponto (deterioração gradual; confusão noturna; preservação da personalidade; depressão; queixas somáticas; incontinência emocional; hipertensão; aterosclerose associada). Ademais, podem ser realizar teste neuropsicológicas e de triagem cognitiva, além do exame físico e complementar. A avaliação laboratorial deve consistir em eletrólitos, creatinina, cálcio, enzimas hepáticas, hemograma completo, vitamina B12 e hormônio estimulador da tireoide para excluir distúrbios metabólicos ou endócrinos causadores ou contribuintes. Já a imagiologia cerebral estrutural deve ser realizada para identificar doença cérebrovascular silenciosa clinicamente não

reconhecida como contribuinte para o declínio cognitivo e é útil para confirmar a presença de infarto ou hemorragia em pacientes com história clínica de acidente vascular cerebral (SMITH, 2020).

É recomendado o início da terapia com inibidores da colinesterase em pacientes com VaD que apresentam declínio cognitivo progressivo que não pode ser atribuído diretamente a um AVC clínico. No entanto, o benefício em pacientes com VaD é provavelmente pequeno e é uma escolha razoável para alguns pacientes renunciar a este tratamento. Não iniciamos a terapia com inibidor da colinesterase em pacientes com demência diagnosticada após um acidente vascular cerebral se não houver declínio cognitivo progressivo. Não se recomenda o uso de Memantina em pacientes com VaD porque as evidências de seu benefício não são convincentes. No entanto, como a memantina é aprovada para o tratamento de DA moderada a grave, alguns médicos podem escolher usar memantina em pacientes com VaD porque a DA não pode ser descartada e costuma ser comórbida com VaD. Muitos agentes, incluindo neuroprotetores e vasodilatadores, foram estudados para VaD, mas os ensaios foram em sua maioria pequenos e sem resultados conclusivos (SMITH, 2020).

Demência por Corpos de Lewy

A demência com corpos de Lewy (DLB) é o segundo tipo mais comum de demência neurodegenerativa depois da doença de Alzheimer. Além da demência, um paciente com provável DLB deve ter pelo menos duas "características clínicas básicas" de DLB: flutuações cognitivas, alucinações visuais, movimento rápido dos olhos (REM), distúrbio comportamental do sono (RBD) e parkinsonismo. Normalmente aparecem precocemente e

podem persistir ao longo do curso da doença (MCFARLAND, 2021).

Na avaliação de um paciente com demência primeiro estabelece a presença de comprometimento cognitivo e fornece uma medida de sua gravidade. Condições tratáveis são excluídas. Em geral, esta avaliação inclui uma avaliação cognitiva (Mini-Exame do Estado Mental [MMSE], Avaliação Cognitiva de Montreal [MoCA] ou teste neuropsicológico formal), um estudo de neuroimagem (geralmente ressonância magnética [MRI]) e avaliações laboratoriais (vitamina Nível de B12 e testes de função da tireoide). A maior barreira para o diagnóstico de DLB é um baixo índice de suspeita. As características principais do DLB que sugerem o diagnóstico podem não ser fornecidas voluntariamente pelos pacientes ou cuidadores e frequentemente requerem solicitação específica do médico (MCFARLAND, 2021).

Como os medicamentos podem ser mal tolerados em DLB, estratégias comportamentais não farmacológicas destinadas a modificar os estressores no ambiente devem ser empregadas sempre que possível. O tratamento da DLB é complexo e idealmente deve envolver uma equipe multidisciplinar que inclua o prestador de cuidados primários, neurologia e outros especialistas (psiquiatria, neuropsicologia, fisioterapia), bem como o apoio do serviço social e cuidados paliativos, a fim de fornecer ao paciente e familiares os o melhor conselho de tratamento possível. A educação do paciente e do cuidador em relação aos riscos, benefícios e limitações dos tratamentos é importante. Em muitos casos, as opções de tratamento representam um trade-off entre parkinsonismo e psicose, e as preferências relativas do paciente e do cuidador serão decisivas. Atualmente, não há tratamentos com evidências de efeitos modificadores da doença. O tratamento é principalmente sintomático e direcionado para mani-

festações específicas da doença, embora seja baseado em evidências um tanto limitadas (MCFARLAND, 2021).

Para a maioria dos pacientes com DLB, é sugerido o tratamento com um inibidor da colinesterase para melhorar os sintomas cognitivos e comportamentais. Se a memantina deve ser usada como monoterapia ou junto com inibidores da colinesterase ainda não está claro e requer estudos adicionais. Na prática, às vezes a memantina é usada como terapia de segunda linha quando os pacientes indicam intolerância aos inibidores da colinesterase. A memantina também é ocasionalmente usada como adjuvante dos inibidores da colinesterase, embora sem evidências de suporte em DLB. devido à eficácia limitada e às preocupações de segurança significativas, os medicamentos antipsicóticos são reservados para sintomas comportamentais refratários graves após outras medidas (incluindo tratamento não farmacológico e inibidores da colinesterase) terem sido tentadas e outros contribuintes terem sido excluídos (MCFARLAND, 2021).

Demência Frontotemporal

A demência frontotemporal (DFT) é uma doença neuropatológica e clinicamente heterogênea caracterizada por degeneração focal dos lobos frontal e/ou temporal. A idade de início é geralmente no final dos 50 ou início dos 60. As manifestações clínicas iniciais primárias incluem mudanças na personalidade e no comportamento social ou na linguagem, progredindo ao longo do tempo para uma demência mais global que afeta outros domínios cognitivos. Um subconjunto de pacientes também pode apresentar sintomas de envolvimento extrapiramidal ou dos neurônios motores durante o curso da doença. Não há atualmente tratamentos modificadores de doenças aprovados pela FDA. Uma vez que a patologia subjacente

da FTD geralmente consiste em agregados de proteína de ligação ao DNA tau ou TAR (TDP-43), assim, não se espera que os tratamentos voltados para a redução de beta-amilóide, promissores na doença de Alzheimer (DA), sejam eficazes para a FTD. O alívio sintomático pode ser fornecido por uma variedade de agen-

tes. No entanto, esses medicamentos não são aprovados pelo FDA para FTD e têm evidências limitadas de eficácia. Esses medicamentos devem ser considerados em conjunto com intervenções não farmacológicas, como uma avaliação cuidadosa do ambiente de vida do paciente (LEE 2019 & LEE 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KEENE, C D. *et al.* Epidemiologia, patologia e patogênese da doença de Alzheimer. UpToDate. Novembro 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-alzheimer-disease?search=Epidemiologia%2C+patologia+e+patog%2C%20AAne+da+doen%2C%A7a+de+Alzheimer.&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2018.

LARSON, E.B. Avaliação de deficiência cognitiva e demência. UpToDate. Maio 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cognitive-impairment-and-dementia?search=Avalia%2C%A7%2C%A3o+de+defici%2C%20AAncia+cognitiva+e+dem%2C%20AAncia&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2019.

LEE, S.E. Demência frontotemporal: tratamento. UpToDate. Setembro 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-treatment?search=Dem%2C%20AAncia+frontotemporal%2C%A3a+tratamento.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2019.

LEE, S.E. Frontotemporal dementia: Clinical features and diagnosis. UpToDate. Julho 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-clinical-features-and-diagnosis?search=Frontotemporal+dementia%2C%A3a+Clinical+features+and+diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

MCFARLAND, N. Características clínicas e diagnóstico de demência com corpos de Lewy. UpToDate. Agosto 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-dementia-with-lewy-bodies?search=Caracter%2C%20ADstic+cl%2C%20ADnic+e+diag%2C%20B3stic+de+dem%2C%20AAncia+com+corpos+de+Lewy&source=search_result&selectedTitle=1%7E118&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

MCFARLAND, N. Prognóstico e tratamento da demência com corpos de Lewy. UpToDate. Novembro 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-dementia-with-lewy-bodies?search=.+Progn%2C%20B3stic+e+tratamento+da+dem%2C%20AAncia+com+corpos+de+Lewy.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E118&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

PRESS, D. & ALEXANDER, M. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. UpToDate. Junho 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cholinesterase-inhibitors-in-the-treatment-of-dementia?search=.+Cholinesterase+inhibitors+in+the+treatment+of+dementia.&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

PRESS, D. & BUSS, S.S. Tratamento da doença de Alzheimer. UpToDate. Setembro 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-alzheimer-disease?search=Tratamento+da+doen%2C%A7a+de+Alzheimer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

SHERVA, R. & OWALL, N.W. Genética da doença de Alzheimer. UpToDate. Julho 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/genetics-of-alzheimer-disease?search=Gen%2C%A9tica+da+doen%2C%A7a+de+Alzheimer.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display

SMITH, E. & WRIGHT, C.B. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia. UpToDate. Outubro 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vascular-dementia?search=Etiology%2C+clinical+manifestations%2C+and+diagnosis+of+vascular+dementia.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E61&usage_type=default&display_rank=1. 2020.

SMITH, E. & WRIGHT, C.B. Treatment of vascular cognitive impairment and dementia. UpToDate. Julho 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vascular-cognitive-impairment-and-dementia?search=Treatment+of+vascular+cognitive+impairment+and+dementia&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2020.

WOLK, D.A. & DICKERSON, B.C. Características clínicas e diagnóstico da doença de Alzheimer. UpToDate. Outubro 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-alzheimer-disease?search=Caracter%2C%20ADstic+cl%2C%20ADnic+e+diag%2C%20B3stic+da+doen%2C%A7a+de+Alzheimer.+&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. 2021.

INDICE REMISSIVO

<i>Amenorreia primária</i>	152	<i>Infertilidade</i>	20
<i>Amenorreia secundária</i>	152	<i>Leiomioma</i>	111
<i>Amenorreias;</i>	152	<i>Lesões pré-Malignas</i>	132
<i>Atenção Integral à Saúde da Mulher</i>	47	<i>Mioma uterino</i>	111
<i>Biologia Molecular</i>	120	<i>Mulher</i>	1
<i>Câncer Cervical</i>	120	<i>Mulheres</i>	29, 38, 55, 72
<i>Câncer ginecológico</i>	81, 91	<i>Neoplasias da tuba uterina</i>	81, 91
<i>Carcinogênese</i>	132	<i>Neoplasias ovarianas</i>	81, 91
<i>Climaterio</i>	157	<i>Papiloma Vírus Humano</i>	132
<i>Contraception;</i>	12	<i>Reprodução assistida</i>	20
<i>Contraceptive Effectiveness</i>	12	<i>Sangramento uterino anormal</i>	55
<i>Diagnóstico</i>	103	<i>Saúde da criança</i>	163
<i>Doença inflamatória pélvica</i>	47	<i>Saúde da Mulher</i>	1, 103
<i>Dor Pélvica</i>	47	<i>Senilidade</i>	157
<i>Dor pélvica crônica</i>	38	<i>Sífilis,</i>	65
<i>Endometriose</i>	103	<i>Síndrome Climaterica</i>	157
<i>Epidemiológico</i>	65	<i>Síndrome pré-menstrual</i>	29
<i>Gestação</i>	20, 65	<i>Transtorno do espectro autista</i>	163
<i>Ginecologia</i>	1, 29, 38, 55, 72	<i>Transtorno do neurodesenvolvimento</i>	163
<i>Histerectomia</i>	145	<i>Tratamento</i>	103
<i>Hormonal Contraception</i>	12	<i>Trato urinário</i>	145
<i>Incontinência Urinária</i>	72	<i>Ureter</i>	145